

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg - Universität in Mainz
(Direktor: Professor Dr. med. P. SCHÖLMERICH)

UNTERSUCHUNGEN ZUR BIOLOGISCHEN VERFÜGBARKEIT
VON DIGOXIN AUS KOMBINATIONSPRÄPARATEN WÄHREND
DAUERThERAPIE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der Johannes
Gutenberg - Universität in Mainz, den Medizinischen
Fachbereichen

vorgelegt von

Rüttger C l a s e n
aus COCHEM

Mainz 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554418_0037

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg - Universität in Mainz
(Direktor: Professor Dr. med. P. SCHÖLMERICH)

UNTERSUCHUNGEN ZUR BIOLOGISCHEN VERFÜGBARKEIT
VON DIGOXIN AUS KOMBINATIONSPRÄPARATEN WÄHREND
DAUERThERAPIE



Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der Johannes
Gutenberg - Universität in Mainz, den Medizinischen
Fachbereichen

vorgelegt von

Rüttger C l a s e n
aus COCHEM

Mainz 1976



Fachbereichsdekan: Professor Dr. med. E. STRAUB

1. Gutachter: Professor Dr. med. H.-J. GILFRICH

2. Gutachter: Professor Dr. med. E. JÄHNCHEN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
B. METHODISCHE ANGABEN	5
1. Untersuchte Probanden	5
2. Substanzen	6
3. Bestimmung von Digoxin im Plasma und 24h Urin	7
a. Verabreichung von Digoxin- und Digoxin Kombinationspräparaten	7
b. Blutproben und Urinsammelperioden	8
c. Radioimmunologische Bestimmungsmethode	9
4. Analysen nach intravenöser Applikation einer Tracerdosis ^3H - Digoxin	11
a. Injektion von ^3H - Digoxin	11
b. Urinsammelperioden	12
5. Radiochemische Messungen	12
6. Messung der in - vitro Lösungsrate (Dissolution - rate)	13
7. Pharmakokinetische Untersuchungen	14
8. Statistische Methoden	14
C. ERGEBNISSE	15
1. Radioimmunologische Messungen von Digoxin	15

	Seite
a. Erstellen einer Eichkurve	15
b. Untersuchungen der Serie A (Digoxin Tabletten, LANICOR ^R)	15
c. Untersuchungen der Serie B (Carbochromen - Digoxin Kapseln, INTENSAIN LANICOR ^R)	15
d. Untersuchungen der Serie C (Theobromin - Theophyllin Digoxin Dragees, THEO - LANICOR ^R)	16
e. Vergleichende Untersuchungen aller drei Serien	16
2. Ergebnis der in vitro bestimmten Lösungsrate (Dissolutions rate)	17
3. Analysen nach intravenöser ³ H Digoxin- injektion	18
4. Pharmakokinetische Berechnungen zur Ermittlung der absoluten biologischen Verfügbarkeit	19
D. DISKUSSION	21
E. ZUSAMMENFASSUNG	34
F. LITERATUR	

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Das Herzglycosid Digoxin ist seit langer Zeit das meistverwandte Pharmakon zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Die Pharmakokinetik dieser Substanz konnte in den letzten 15 Jahren weitgehend aufgeklärt werden.

Durch die Anwendung radioaktiv markierter Digoxinpräparate gelang es im Laufe der letzten 15 Jahre, wesentliche Informationen über Resorption, Verteilung und Elimination dieser Arzneimittel zu erhalten. Ebenso war es möglich, Herzglycoside und deren Metabolite im Blut und Gewebe zu messen.

Untersuchungen zur Kinetik von Digoxin bei Menschen mit Hilfe des mit Tritium markierten Glycosids wurden vor allem von DOHERTY et al. (1961, 1962, 1964, 1965, 1967) und MARCUS et al. (1964, 1966) durchgeführt. Diese Befunde brachten Aufschluss über die enterale Resorption und zeigten, dass Digoxin überwiegend renal ausgeschieden wird, und kaum einer Metabolisierung im menschlichen Organismus unterliegt (DOHERTY et al. 1962; MARCUS et al. 1964). Dabei fand sich, dass oral in alkoholischer Lösung verabreichtes Digoxin zu 80% resorbiert wird.

Neueren Untersuchungen verdanken wir Messmethoden, die es ermöglichen, direkt die im Nanogramm-Bereich liegenden Digoxin Blutspiegel zu bestimmen (LOWENSTEIN 1965; MEDZIHADSKY et al. 1971; BROKER u. JELIFFE 1972).

1967 gelang es BUTLER und CHEN Antikörper gegen an Rinderalbumin gebundenes Digoxin herzustellen. SMITH et al. (1969) entwickelten daraus die radioimmunologische Bestimmungsmethode. Diese Methode erlaubte erstmals, Untersuchungen über die Resorption von Digoxin in verschiedenen Zubereitungen zu machen. Die Studien vieler Autoren, vor allem in den USA, lenkten die Aufmerksamkeit auf das Problem der biologischen Verfügbarkeit (Bioavailability) GUTCHO et al. (1973).

RIEGELMANN (1968) definierte die Biologische Verfügbarkeit als das Ausmass und die Geschwindigkeit der Resorption einer applizierten pharmakologisch wirksamen Substanz. KOCH-WESER (1974) benannte diese als den Anteil eines Medikaments, der in einer bestimmten pharmakologischen Zubereitung enthalten ist, welcher den Kreislauf in unveränderter Form nach Applikation desselben erreicht. Weiterhin bestimmt die biologische Verfügbarkeit als wichtigster von vielen Faktoren die Relation zwischen der Dosierung eines Medikaments und der Intensität seiner Wirkung (KOCH-WESER).

Verdeutlicht wurden diese Probleme durch die Aufsehen erregenden Befunde von LINDENBAUM et al. (1971). Diese Autoren fanden deutliche Unterschiede in der Resorption von Digoxin aus den in den USA im Handel befindlichen Tabletten verschiedener Hersteller. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch in England SHAW et al. (1972) und in Skandinavien BERTLER et al. (1972) und MANNINEN et al. (1973). Diese zeigten nicht nur Unterschiede zwischen Tabletten verschiedener Hersteller, sondern auch zwischen Chargen des gleichen Präparates.

So zum Beispiel fanden HUFFMANN und AZARNOFF (1972), dass Digoxin aus Tabletten im Vergleich zu einer oral applizierten Lösung nur unvollkommen resorbiert wird. Ähnliche Ergebnisse lieferten die Untersuchungen von KLINK et al. (1974). Bestätigt wurde dies auch von YTALO et al. (1975), der sogar zeigen konnte, dass etwa 1/3 der Tabletten einer Charge weniger als 55% gelöst und resorbiert wurden. Individuelle Schwankungen als wesentlichstes Argument für eine gute biologische Verfügbarkeit machen diese Untersuchungen bei solchen Medikamenten notwendig, die nur unvollkommen aus einer Zubereitung resorbiert werden, und nur eine geringe therapeutische Breite besitzen.

Einheitliche Parameter zur Ermittlung der biologischen Verfügbarkeit existieren bislang nicht. WAGNER et al. (1973) mass die Digoxin-Plasmaspiegel, berechnete die Fläche unter der Serum-Konzentrations-Kurve von intravenös verabreichtem Digoxin

verglichen in Form von Tabletten zweier Hersteller. LINDENBAUM et al. (1973) und JOHNSON et al. (1973) fanden, dass die in vitro ermittelte Lösungsrate von Digoxin-Tabletten recht gut mit der biologischen Verfügbarkeit korreliert, und diese als Mass für die in vivo Resorption gewertet werden kann.

Die gleichzeitige Applikation anderer Pharmaka kann in erheblicher Weise die biologische Verfügbarkeit von Digoxin-Tabletten beeinflussen. LINDENBAUM et al. (1972) zeigte das für Neomycin, MANNINEN et al. (1973) für Medikamente, welche die Motilität des Darmes beeinflussen und BINNION et al. (1973) für Antacida und Cholestyramin.

Die Befunde dieser Autoren sind deswegen so bedeutungsvoll, weil Digoxin in Form von Kombinationspräparaten einen hohen Marktanteil besitzen. Als zusätzliche, pharmakologisch wirksame Substanzen kommen hauptsächlich cardiovaskuläre Pharmaka infrage.

Aus diesem Grunde erscheint es notwendig, die biologische Verfügbarkeit des Digoxins dieser Kombinationspräparate zu überprüfen, unabhängig davon, ob man derartige Medikamente für berechtigt hält oder nicht.

OCHS et al. (1974) hatten die Blutspiegel der in dieser Studie zu untersuchenden Präparate nach Einmalapplikation gemessen und keinen signifikanten Unterschied gefunden.

Die 5 Untersuchungen berücksichtigten nur die Blutspiegel über 12 Stunden, deren Höhe zum Teil noch abhängig ist von der individuell unterschiedlichen Resorptions- und Verteilungsgeschwindigkeit. Dabei geht eine mögliche Beeinflussung pharmakokinetischer Parameter durch andere, in den Kombinationspräparaten enthaltene Substanzen eher in die Ergebnisse ein als bei Dauertherapie.

Die überwiegende Zahl bisheriger Untersuchungen zur biologischen Verfügbarkeit von Digoxin wurde nach Einmalapplikation des Glycosids durchgeführt. Die Dauermedikation der zu untersuchenden Präparate mit dem Vergleich mittlerer steady-state Plasmaspiegel im Crossover Versuch sollte jedoch ein besserer Indikator der klinischen Signifikanz einer guten oder geringen biologischen Verfügbarkeit darstellen. Bei nierengesunden Probanden können darüber hinaus aus der Analyse der während der Dauertherapie renal ausgeschiedenen Arzneimittelmenge weitgehende Rückschlüsse auf die Resorption gezogen werden.

Es soll in der vorliegenden Studie die relative biologische Verfügbarkeit von Digoxin und zweier Kombinationspräparate vom gleichen Hersteller im steady-state der Erhaltungstherapie untersucht und mit der in vitro ermittelten Lösungsrate dieser Präparate verglichen werden. Gleichzeitig soll versucht werden, durch einmalige intravenöse Verabreichung einer Tracerdosis ³H-Digoxin bei den Versuchspersonen den Anteil der nichtrenalen Elimination zu ermitteln, um somit auch ein Mass für die absolute "bioavailability" aus der Urinausscheidung zu gewinnen. Weiterhin sollen als pharmakokinetische Parameter die mittleren steady-state Plasmaspiegel, die 24h-Urinausscheidung und die Digoxin-Clearance ermittelt werden. Eine wichtige Grösse, nämlich das fiktive Verteilungsvolumen kann hier nur näherungsweise bestimmt werden.

B. METHODISCHE ANGABEN

1. Untersuchte Probanden

Die Untersuchung wurde an 6 freiwilligen Versuchspersonen (Tab.1) im Alter von 23 - 25 Jahren ohne Anhalt für ein Malabsorptionssyndrom oder eine Einschränkung der Nierenfunktion ambulant durchgeführt. Während dieser Zeit wurden keine weiteren Medikamente eingenommen, keiner erkrankte in irgendeiner Weise und alle waren angehalten, ihr Gewicht konstant zu halten. Als persönliche Parameter seien aufgeführt: Gewicht, Grösse, Alter und Koerperoberfläche.

Alle Probanden wurden über die Untersuchungen genau aufgeklärt und unterschrieben eine Einwilligungserklärung, die alle aufklärenden Informationen enthielt.

Jede Untersuchungsperiode erstreckte sich pro Arzneimittel in der Regel über 14 Tage. Dazwischen war eine Woche Pause. Während dieser Zeit sollte das vorher applizierte Digoxin annähernd vollständig aus dem Körper eliminiert sein. Die pharmakokinetischen Untersuchungen erstreckten sich über die letzten 3 Tage jeder Serie. Es ist zu erwarten, dass dann, nachdem 5 mal eine Halbwertszeit vergangen ist, das steady-state der Erhaltungstherapie erreicht ist. In dieser Zeit wurden die steady-state Plasmaspiegel und die 24h-Urinausscheidung gemessen. Die Probanden erhielten in randomisierter Reihenfolge Digoxin Tabletten und die beiden Digoxin-Kombinationspräparate.

Am Ende der 2. Untersuchungsserie wurde allen Versuchspersonen eine Tracerdosierung, 25 µCi, ^3H -Digoxin intravenös injiziert und 6 Tage lang die kumulative Urinausscheidung im 24h-Urin gemessen. Auch danach war wieder eine Woche Pause.

2. Substanzen

Chemisch reines, kristallines Digoxin (BOEHRINGER MANNHEIM) wurde für die Standardlösungen bei der radioimmunologischen Bestimmungsmethode, sowie bei der Bestimmung der in vitro Lösungsrate benutzt.

Die untersuchten Substanzen waren Digoxin-Tabletten zu 0,25 mg Digoxin (LANICOR^R), Carbochromen-Digoxin mit 0,25 mg Digoxin und 75 mg Carbochromen (INTENSAIN-LANICOR^R) sowie Theophyllin-Theobromin-Digoxin Dragees zu 0,25 mg Digoxin mit 50 mg Theobromin und 50 mg Theophyllin (THEO-LANICOR^R). Hersteller aller dieser Pharmaka ist Firma BOEHRINGER MANNHEIM.

Das zur Tracerdosierung benutzte radioaktive Digoxin war in 12 - alpha Stellung des Genins nach der von Wartburg'schen Methode (1965) mit Tritium markiert (NEW ENGLAND NUCLEAR, BOSTON, MASS., U.S.A.). Die spezifische Aktivität betrug 9 Ci/mM. Die Reinheit des Präparates war dünnschichtchromatographisch gewährleistet und betrug 98%.

Zur Verfügung stand eine Ampulle mit 0,25 ml einer Lösung von 0,022 mg entsprechend 0,25 mCi. Das Lösungsmittel war Äthanol-Benzol im Verhältnis 9 : 1.

Das bei der intravenösen Injektion benutzte ^3H -Digoxin wurde mit steriler, pyrogenfreier 0,9%-iger Kochsalzlösung 1:10 verdünnt auf 25 ml, so dass 1 ml Injektionslösung 10 μCi ^3H -Digoxin enthielt. Die fertige Injektionslösung wurde über einen Mikro-Bakterienfilter gegeben, und in 3 sterile Ampullen abgefüllt. Digoxin wird nicht an den Mikrofilter adsorbiert wie eine Untersuchung vor und nach der Filtration ergab.

Alle verwandten Chemikalien hatten p.a. Qualität. Es wurde nur entionisiertes und anschließend bidestilliertes Wasser benutzt.

3. Bestimmung von Digoxin im Plasma und 24h-Urin

a. Verabreichung von Digoxin- und Digoxin-Kombinationspräparaten

Alle Probanden erhielten in randomisierter Reihenfolge 0,5 mg Digoxin Tabletten, 0,5 mg Digoxin in carbochromen - Digoxin Kapseln und 0,5 mg Digoxin in Digoxin-Theophyllin Dragees, die wie oben erläutert, zusammengesetzt waren. Diese Pharmaka wurden 14 Tage lang im konstanten Dosierungsintervall täglich um 8 Uhr, eine Stunde vor der Mahlzeit, verabreicht. Nach spätestens 10 Tagen befanden sich alle Versuchspersonen im mittleren steady state der Erhaltungstherapie.

Nach der 14-tägigen Applikation jedes Medikamentes war eine Woche Pause, bis das verabreichte Digoxin vollständig aus dem Körper eliminiert war.

b. Blutproben und Urinsammelperioden

Während der Erhaltungstherapie wurde der Digoxin-Plasmaspiegel eines jeden Probanden an drei aufeinander folgenden Tagen, nämlich am 12., 13. und 14. Tag der Einnahme, bestimmt. Hierzu wurden 9 Stunden nach der Einnahme, nach Erreichen des Diffusionsgleichgewichtes, jeweils 5 ml Blut aus einer Armvene in einer Spritze abgezogen, die 0,1 ml einer Heparinlösung von 5000 IE/ml (LIQUEMIN, HOFFMANN LA ROCHE, BASEL, SCHWEIZ) enthielt.

Das Blut wurde sofort in einer Kühlzentrifuge mit 3500 U/min zentrifugiert, das überstehende Plasma abpipettiert und zur Messung des Digoxinspiegels im Kühlschrank bei +4°C aufbewahrt, bzw. bei -30°C eingefroren.

Urin wurde ebenfalls an drei aufeinander folgenden Tagen, am 12., 13. und 14. Tag der Einnahme, in 24h-Portionen gesammelt. An diesen Tagen wurde 9 Stunden nach der morgentlichen Einnahme die Menge des gesammelten 24h-Urins gemessen, und ein Aliquot von 10 ml zur Messung der Digoxinausscheidung bei -30°C eingefroren.

Eine Lagerung aller Urinproben in der angegebenen Weise über viele Monate hatte keinen Einfluss auf die Digoxinkonzentrationen, Wie Untersuchungen sofort und nach 6 Monaten ergaben.

Als Kontrolle der Sammelgenauigkeit aller Probanden diente die jeweilige Kreatininausscheidung einer jeden Versuchsperson. Bestimmt wurde diese mittels eines Auto-Analyzers in einem Routinelabor.

c. Radioimmunologische Bestimmungsmethode

Das Prinzip dieser Methode besteht darin, dass nichtradioaktives Digoxin bekannter Standardlösungen oder im Patienten bzw. Probandenserum mit radioaktivem Digoxin an den Rezeptoren des Antikörpers in Konkurrenz tritt. Wenn man unterschiedliche Mengen von nichtmarkiertem Digoxin zu einer Standardmenge von ^3H -Digoxin gibt, wird der Anteil des an eine konstante Antikörperkonzentration gebundenen radioaktiven Digoxin mit steigender Menge abnehmen. Auf diese Art und Weise lässt sich eine Eichkurve konstruieren, mit deren Hilfe unbekannte Digoxinkonzentrationen bestimmt werden können.

Die radioimmunologische Bestimmungsmethode wurde entsprechend der Beschreibung von SMITH et al. (1969) durchgeführt. Der Digoxinantikörper wurde nach der von SMITH et al. (1970) angegebenen Methode gewonnen durch Immunisation von Kaninchen. Das Antigen war ein mittels der Perjodat-Oxydationstechnik hergestellter Digoxin-Humanalbumin-Komplex.

Aus reinem, kristallinen und nichtradioaktivem Digoxin wurden Standardlösungen zwischen 0 ng/ml und 10 ng/ml mit 0,1 M Phosphatpuffer (pH 7,4) angesetzt. 0,5 ml davon wurden zu 0,5 ml Leerplasma, das weder Digoxin noch Radioaktivität enthielt, in Einmalplastikröhrchen gegeben. Zu jeder Probe wurden 0,05 ml ^3H -Digoxin (3,5 ng), gelöst in Äthanol 96% und 0,05 ml der Antikörperlösung gegeben, die 1:1000 mit Phosphatpuffer enthaltenem Rinderalbumin (BEHRINGWERKE, MARBURG/LAHN) 1 mg/ml, verdünnt war. Bei dieser Antikörperlösung kam es im allgemeinen zu einer 45-55% Bindung von ^3H -Digoxin in Abwesenheit von nichtmarkiertem Digoxin. Jede so angesetzte Probe wurde anschliessend mit einem Vortex-Schüttler gut gemischt und bei 30°C 30 min im Wasserbad inkubiert.

Die Trennung von freiem und gebundenem Digoxin erfolgte durch die Zugabe von 0,5 ml Dextran-Kohle Gemisch (Lösung von 250 mg Dextran in 25 ml Phosphatpuffer (pH 7,4), zu der 2,5 g Norit-A-Kohle gegeben wurde). Nach gründlichem Schütteln führte eine Äquilibrierungsperiode von 15 min bei Raumtemperatur zu einer selektiven Bindung des freien Digoxins an die Dextran beschichtete Aktivkohle (HERBERT et al., 1965).

Ohne Antikörper absorbiert das Dextran - Aktivkohle Gemisch mehr als 90% des hinzugegebenen ^3H -Digoxins. Zur Kontrolle wurde dennoch eine Probe ohne Antikörper im Doppelversuch mitbestimmt.

Danach wurde das Reaktionsgemisch 20 min bei 3500 U/min zentrifugiert, der Überstand in ein Zählgläschen (PACKARD INSTRUMENTS) dekantiert. Um keinen Verlust in Kauf nehmen zu müssen, wurde der Rest des Überstandes mit einer Pasteurpipette aufgesogen und in das Zählglas geblasen.

Jedes Zählglas enthielt 10 ml einer Szintillationslösung (INSTA-GEL, PACKARD INSTRUMENTS).

In den so vorbereiteten Zählgläschen wurde die Radioaktivität gemessen. Jede Probe wurde im Doppelansatz bestimmt.

Die Lagerung des zu untersuchenden Plasmas über einige Tage bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlschrank bzw. über mehrere Monate bei -30°C hatten keinen Einfluss auf die Digoxinkonzentrationen oder auf die Messgenauigkeit, wie mehrere Messungen sofort nach der Entnahme und nach etwa einem halben Jahr zeigten. Dabei stellte sich ein Fehler von maximal 2% heraus. Dies ist als nicht signifikant anzusehen.

Falsch positive Ergebnisse konnten nicht festgestellt werden, wie eine Messung des Leerplasmas ergab.

Zur Messung des Digoxins im Urin musste die Methode leicht modifiziert werden. Die Standardkurve blieb die gleiche, nur wurden die Urinproben solange mit 7,5%-iger Rinderalbuminlösung (BEHRINGWERKE MARBURG/LAHN) verdünnt, bis die Digoxinspiegel in der Eichkurve entsprechenden Bereichen lag. Der weitere Versuchsablauf war der gleiche wie bei der Plasmabestimmung.

4. Analysen nach intravenöser Applikation einer Tracerdosis ^3H -Digoxin

a. Injektion von ^3H -Digoxin

Eine Woche nach Einnahmeschluss der zweiten Serie (Carbochromen-Digoxin, INTENSAIN-LANICOR^R) wurde allen 6 Probanden 2,5 ml = 25 μCi ^3H -Digoxin intravenös injiziert. Die Injektionsspritze wurde vor und nach der jeweiligen Injektion gewogen. Nach der Injektion wurden Ampulle, Spritze und Kanüle mit Äthanol (96%) in einem Becherglas gespült und die Radioaktivität der Spülflüssigkeit gemessen.

b. Urinsammelperioden

Nach der Injektion waren die Versuchspersonen gehalten, ihren 24h-Urin zu sammeln. Die Urinsammelperiode ging insgesamt über 6 Tage. Die Menge des jeweiligen 24 h-Urins wurde immer an den entsprechenden Tagen zur gleichen Zeit gemessen und eine kleine Portion (10 ml) zur Bestimmung der ^3H -Digoxinausscheidung aufgehoben.

Zur Kontrolle der Sammelgenauigkeit wurde bei allen Probanden die Kreatininausscheidung in der entsprechenden 24h-Urinmenge bestimmt.

Die Messung erfolgte folgendermassen: 1 ml Urin wurde zu 10 ml Szintillationslösung (BRAY, 1960) gegeben und dann die Radioaktivität gezählt.

5. Radiochemische Messungen

Die Radioaktivität wurde in einem Flüssigkeitsszintillationszähler (PACKARD TRI CARB LIQUID SZINTILLATION SPEKTROMETER MODEL 3380) gemessen. Als Szintillationsflüssigkeit diente beim Radioimmunoassay Insta-Gel (PACKARD INSTRUMENTS). Für die übrigen Messungen wurde der von BRAY (1960) angegebene Szintillator benutzt.

Der Nulleffekt von ^3H wurde vorher durch eine Standardlösung gemessen. Dieser konnte dann am Gerät direkt eingestellt und so automatisch von jeder Probe abgezogen werden. Er lag bei 23,8 cpm (counts per minute).

Die Radioaktivität des 24h-Urins nach der Tracerdosierung ^3H -Digoxin sollte in dpm (desintegrations per minute) ausgedrückt werden. Dies konnte ohne viel Mühe mit einem Zusatzgerät (ABSOLUTE ACTIVITY ANALYZER, MODEL 544) geschehen. Nach Messung der Efficiencies von ^3H mit Standardlösungen von Quenches von 0.0 bis 0.9, druckt das Gerät für alle Proben jetzt die Radioaktivität in dpm aus. Dazu mussten die gemessenen Efficiencies-Werte am Gerät (ABSOLUTE ACTIVITY ANALYZER, MODEL 544) eingestellt werden.

6. Messung der in vitro Lösungsrate (Dissolution - rate)

Zur Messung der in vitro freigesetzten Digoxinmenge wurde die von LINDENBAUM et al. (1973) beschriebene Methode verwandt. 6 Tabletten der jeweils zu untersuchenden Zubereitungen wurden

in einem Becherglas gelöst, welches mit 600 ml 0,6%-iger, während des ganzen Versuchs konstant auf 37°C gehaltenen HCL enthielt. Die Flüssigkeit wurde in Bewegung gehalten mittels eines Magnetrührers, der sich mit 120 U/min drehte.

Nach 15, 30 und 60 und 120 Minuten wurden jedesmal 5 ml Flüssigkeit entnommen und mittels eines Papierfilters filtriert. Zu 1 ml Filtrat kam 3 ml 0,1%-ige Ascorbinsäure in Methanol, 0,2 ml 0,009 M H_2O_2 und 5,8 ml 0,6%-ige HCL. Der Reaktionsansatz blieb 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

Nach dieser Zeit wurde jede Probe fluorometrisch gemessen. Dazu diente ein Fluorometer nach ZEISS. Die metrischen Daten: Spaltbreite 0,5 mm, Anregungsmaximum 390 nm, Fluoreszenzmaximum 540 nm. Jede Probe wurde im Doppelansatz gemessen.

Die Digoxin-Konzentrationen wurden aus einer Eichkurve ermittelt, die mit 5 bekannten Konzentrationen hergestellt worden war.

Alle Proben wurden zur Kontrolle dieser Methode radioimmunologisch nachgemessen, dabei ergab sich eine Differenz in den Ergebnissen von $3\% \pm 0,2$. Dieser Unterschied bei der Anwendung des t-Testes nach STUDENT (paarweise Anordnung) ergab sich kein signifikanter Unterschied.

7. Pharmakokinetische Untersuchungen

Bei dieser Untersuchung wurden die Parameter ermittelt, die die Berechnungsunterlagen zur biologischen Verfügbarkeit bilden. Ihre Bezeichnung, Dimension und Herleitung sind in Tab. 2 aufgeführt.

8. Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden im wesentlichen benötigt: Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (s), Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$). Zur Prüfung der Signifikanz diente eine einfache Varianzanalyse.

Die Parameter der Eliminationskinetik nach der Tracerdosierung ³H-Digoxin wurden mit Hilfe der linearen Regression ermittelt.

C. ERGEBNISSE

1. Radioimmunologische Messungen von Digoxin

a. Erstellen von Eichkurven

Zur Ermittlung der Digoxinkonzentrationen musste in jedem Falle eine Eichkurve erstellt werden. Die genaue Anleitung dazu ist in dem Kapitel "Methodische Angaben" aufgeführt. Ein Beispiel einer solchen Eichkurve ist in Abb. 1 aufgezeigt.

b. Untersuchungen der Serie A (Digoxin Tabletten, LANICOR^R)

Während der Erhaltungstherapie wurde jeweils am 12., 13. und 14. Tag der Digoxin-Plasmaspiegel aller Probanden gemessen. Die Ergebnisse lagen im Mittel bei $\bar{x} = 0,78$ ng/ml, $s_{\bar{x}} = \pm 0,05$, $n = 6$. Alle gemessenen Werte siehe Tab. 3 und Abb. 2.

An den oben genannten Tagen wurde auch die 24h-Urinausscheidung von Digoxin gemessen. Alle Ergebnisse siehe Tab. 4 und Abb. 2.

Es wurde ein mittlerer Urinspiegel von: $\bar{x} = 241444$ ng/24h = 48,8 % der Dosis, $s_{\bar{x}} = \pm 4762,0$, $n = 6$ gemessen.

c. Untersuchungen der Serie B (Carbochromen-Digoxin,
INTENSAIN-LANICOR^R)

Die Plasmaspiegel wurden auf die gleiche Weise und unter den gleichen Bedingungen gemessen, wie in der ersten Serie. Alle Ergebnisse siehe Tab. 5 und Abb. 3.

Die gemessenen Werte lagen im Mittel bei: $\bar{x} = 0,62 \text{ ng/ml}$, $s_{\bar{x}} = \pm 0,04$ $n = 6$, etwa vergleichbar mit denen der ersten Serie.

Auch die Messung der 24h-Urinausscheidung von Digoxin bei dieser Serie kam auf die gleiche Weise wie bei der vorherigen zustande. Als mittlere 24h-Urinausscheidung aller Probanden wurde folgender Wert gemessen: $\bar{x} = 256111 \text{ ng/24h} = 51,22\%$ der Dosis, $s_{\bar{x}} = \pm 9076$, $n = 6$. Alle Ergebnisse in Tab. 6 und zusammen mit den Plasmaspiegeln dieser Serie in Abb. 3.

d. Untersuchungen der Serie C (Theobromin-Theophyllin
Digoxin, THEO-LANICOR^R)

Die Plasmaspiegel dieser Serie wurden unter den gleichen Bedingungen gemessen, wie die der vorhergehenden Serien. Als mittlerer Plasmaspiegel wurde diesmal gemessen:

$\bar{x} = 0,69 \text{ ng/ml}$, $s_{\bar{x}} = \pm 0,00$, $n = 6$.

Alle Ergebnisse in der Tabelle 7 und Abb. 4.

Die mittlere 24h-Urinausscheidung dieser Serie wurde unter den gleichen Bedingungen gemessen wie die der vorhergehenden Serie.

Als mittlere 24h-Urinausscheidung wurde diesmal gemessen:

$\bar{x} = 239833 \text{ ng/24h} = 47,96\%$ der Dosis, $s_{\bar{x}} = 6667$, $n = 6$.

Alle Ergebnisse in Tab. 8 und in Abb. 4, zusammen mit den Plasmaspiegeln dieser Serie.

e. Vergleichende Untersuchungen aller drei Serien

Die Untersuchung der Plasmaspiegel aller drei Serien zeigt, daß fast kein Unterschied zueinander besteht, ganz gleich, ob Digoxin allein oder in Kombinationspräparaten. Mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse ist kein signifikanter Unterschied nachzuweisen.

Diese Werte, die kaum von Tag zu Tag variierten, zeigten, daß sich alle Versuchspersonen im steady state der Erhaltungstherapie befanden. Ebenso ist es auffällig, daß die Plasmaspiegel bei allen Serien im unteren Normbereich lagen; dies ist sicher durch die Tatsache zu erklären, daß es sich um ein Kollektiv junger, muskulöser Probanden handelt. Als direkt messbare Parameter dafür gelten das fiktive Verteilungsvolumen, und die Körperoberfläche.

Eine Übersicht aller, bei den drei Serien gemessenen Werte ist in den Tab. 9, und 10 und 11, sowie in der Abb. 5.

2. Ergebnisse der in vitro bestimmten Lösungsrate (Dissolution rate)

Ganz ähnlich wie bei den Plasmaspiegeln und der 24h-Urinausscheidung aller 3 Serien, zeigten sich auch bei der in vitro ermittelten Lösungsrate der drei untersuchten Pharmaka statistisch keine signifikanten Unterschiede. Schon nach 30 Minuten hatten sich im Mittel fast 75% des Digoxins in dem Lösungsmedium gelöst. Nach 60 Minuten beinahe 90%.

Alle Proben wurden mehrmals gemessen, und der Fehler lag unter 3%. Die Zubereitungen Carbochromen, Theobromin und Theophyllin schienen keinen Einfluss auf das Messergebnis zu haben. Es machte sich kein Unterschied in der Fluoreszenz des Reaktionsansatzes bemerkbar.

Die von LINDENBAUM und JOHNSON (1973) angegebene Methode war in jedem Falle anwendbar, ebenso die von WELLS (1973) beschriebene fluorometrische Messmethode.

Alle hier erzielten Ergebnisse in Tab. 12 und Abb. 6.

3. Analysen nach intravenöser ^3H Digoxininjektion

Eine Woche nach Beendigung der 2. Serie (Carbochromen-Digoxin, INTENSAIN LANICOR^R) wurde jedem Probanden 25 uCi ^3H Digoxin injiziert. Daran schloss sich eine Urinsammelperiode von 6 x 24h an. Die gemessene Radioaktivität im Urin wurde mit Hilfe des ABSOLUTE ACTIVITY ANALYZER, MODEL 544, PACKARD INSTRUMENTS in dpm (Disintegrations per minute) ausgedrückt.

Tab. 13 und die Abb. 7 und 8 zeigen einen schönen Abfall der gemessenen Werte. Zur Kontrolle, ob auch genau Urin gesammelt wurde, musste auch hier, wie bei jeder Sammelperiode die Kreatininausscheidung bestimmt werden.

Desweiteren konnte die kumulative Urinausscheidung von ^3H Digoxin ermittelt werden (A_t^u). Diese wurde in % der injizierten Dosis ausgedrückt. Alle Ergebnisse in Tab. 14 und Abb. 9.

Der Grund zur Durchführung der Injektion ^3H Digoxin war jedoch in erster Linie zur Feststellung der Halbwertszeit $t_{1/2}$, der Eliminationskonstanten k_{el} und der kumulativen Urinausscheidung. Es sollte der Anteil der extrarenalen Elimination berechnet werden. Die damit korrigierte mittlere Digoxinausscheidung der Tabletten kann als Maß für die absolute biologische Verfügbarkeit gelten.

Die Eliminationskonstante wurde bestimmt durch Berechnung der Regressionsgeraden nach der Methode der kleinsten Quadrate zu den natürlichen Logarithmen der Urinelimination als abhängige Variante der Zeit (t) nach Applikation. Die Regressionsgleichung lautet dann: $\ln y(y) = \ln a - b \times t$ (b = Eliminationskonstante nach Erreichen des Pseudo-Verteilungsgleichgewichtes).

Die Halbwertszeit $t(1/2)$ wurde nach der folgenden Formel (Tab.2) entwickelt:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

Die aus diesem Experiment ermittelten pharmakokinetischen Berechnungen siehe Tab. 15.

4. Pharmakokinetische Berechnungen zur Ermittlung der absoluten Biologischen Verfügbarkeit.

An relevanten Grössen ist bereits bekannt: mittlerer steady state Plasmaspiegel und mittlere steady state 24h-Urinausscheidung der untersuchten Zubereitungen. Varianzanalytisch ergab sich kein signifikanter Unterschied. Dies gilt als Maß der relativen bioavailability, da diese gut mit der steady state 24h-Urinausscheidung korreliert. Um den Wert X (availability fraction) den resorbierten Dosisanteil zu ermitteln, musste die 24h-Urinausscheidung $\bar{A}$ um den Anteil der extrarenalen Elimination korrigiert werden. Dies geschah mit der kumulativen ^3H -Digoxin Urinausscheidung nach der Formel:

$$X = \frac{\bar{A} \times 100}{\% \text{ der Dosis am Ende der Sammelperiode}} \quad (\text{Tab.2})$$

Diese Werte, die der absoluten biologischen Verfügbarkeit entsprechen, siehe Tab. 16. Die Ergebnisse aller untersuchter Zubereitungen differierten kaum untereinander, varianzanalytisch war kein signifikanter Unterschied. Die drei untersuchten Präparate zeigten keinen Unterschied in der biologischen Verfügbarkeit.

Bei Kenntnis des resorbierten Dosisanteil X war es möglich, das fiktive Verteilungsvolumen von Digoxin dieser 3 Pharmaka zu bestimmen (Tab. 17). Als mittleres Verteilungsvolumen aller 3 untersuchter Pharmaka wurde: $\bar{x} = 525,7 \pm 10,2$ Liter ($\pm s_{\bar{x}}$), und pro kg Körpergewicht: $\bar{x} = 7,7 \pm 0,6$ l/kg Körpergewicht.

Ein weiterer ergänzender Parameter ist die renale Digoxin-clearance. Die Clearance-Werte siehe Tab. 18. Die Clearance werte lagen im Mittel bei: $\bar{x} = 262,5 \pm 7,7$ ml/min. Diese Werte auf die Körperoberfläche aller Probanden bezogen: $\bar{x} = 151,4 \pm 4,5$ ml/min/m².

Viela Autoren bestimmen als Maß der biologischen Verfügbarkeit die Fläche unter den Blutspiegelkurven. In dieser Studie kann das nur näherungsweise ermittelt werden. Sie lag bei der Serie A: $\bar{x} = 0,033 \pm 0,006$ ng/ml $\times h^{-1}$, B: $\bar{x} = 0,026 \pm 0,002$ ng/ml $\times h^{-1}$ C: $\bar{x} = 0,028 \pm 0,003$ ng/ml $\times h^{-1}$.

D. DISKUSSION

Der bei dieser Studie angewandte Radioimmunoassay hat sich als eine praktikable Methode erwiesen, sowohl zur Ermittlung der Digoxin Plasmaspiegel, als auch, leicht modifiziert, zur Ermittlung der Digoxin-Ausscheidung im Urin. Den limitierenden Faktor bildet dabei der zu dem Versuch benutzte Antikörper. Denn dieser ist nichtspezifisch gegen Digoxin als Antigen gerichtet (GILFRICH, 1975; SMITH et al., 1970; LARBIG u. KOCH-SIEK, 1972). Er weist zwar eine hohe Spezifität gegenüber der geringen Veränderungen am Steroidgerüst von Digoxin auf, bindet dessen Metabolite im gleichen Maße wie Digoxin.

Etwaige Bedenken gegen die Anwendung dieser Methode werden durch die Ergebnisse von GILFRICH (1975) ausgeräumt, der nach intravenöser ³H-Digoxininjektion nur unverändertes Digoxin nachgewiesen hat. Damit bestätigt er frühere Befunde von DOHERTY (1965), daß Digoxin

fast unverändert renal eliminiert wird, und im Körper kaum metabolisiert wird (MARCUS et al., 1964; WIRTH et al., 1970). Alle Autoren, die sich mit der Problematik der biologischen Verfügbarkeit von Digoxin auseinandersetzten, fanden in dieser Methode eine nützliche Hilfe bei der Untersuchung der pharmakokinetischen Parameter zur Bioavailability.

Apparativen Aufwand erforderte weiterhin die Bestimmung der in vitro Lösungsrate der untersuchten Pharmaka. Schwierig war es vor allem, ein gängiges Verfahren herzustellen, dass für standardisierte Auflösungsuntersuchungen als Methode der Qualitätskontrolle dient. Viele Versuchsaufbauten wurden dazu vorgeschlagen (GARRET, 1973; KWEE et al. 1974). Die hier benutzte Apparatur stützt sich auf die Beschreibungen von LINDENBAUM et al., (1973) und GARRET (1973). Dabei sollen möglichst in vivo Bedingungen imitiert werden. Als Lösungsmittel kommt daher eine anorganische Säure, ähnlich der Magensäure, mit einem physiologischen Magen-pH, infrage. In der vorliegenden Studie erfüllt eine 0,6%-ige Salzsäure = 0,164 n, mit einer H^+ -Ionenkonzentration von $10^{-1,64}$ mol/l, das entspricht einem pH von 1,64, diesen Zweck. Diese Flüssigkeit hatte während des ganzen Versuches eine Temperatur von 37°C, kontrolliert durch laufende thermometrische Messungen.

Das zu dieser Untersuchung benutzte Gerät muss die Möglichkeit zur Durchmischung geben, die ausreichend ist, um die Flüssigkeit an der Oberfläche der untersuchten Präparationen (Tabletten, Kapseln etc) kontinuierlich zu erneuern, so dass jeder Zerfall primär das Ergebnis des Lösungsvorganges und nicht das Ergebnis der mechanischen Zerkleinerung durch Zusammenprall mit der Wand des Behälters ist. Die Rotation des Tablettenkörbchens muss ausreichen, um die herausgelösten Partikel fein zu verteilen. Ausserdem muss sie für eine homogene Lösung der gelösten Zubereitung sorgen, ohne die verteilten Partikel zu zerbrechen. Die Durchmischung darf andererseits nicht so stark

sein, daß sie die Sättigungsgrenzschicht an der Oberfläche der sich auflösenden Partikel abspült (GARRET, 1973).

LINDENBAUM (1973) benutzte dazu ein Drahtkörbchen, welches, die Tabletten enthaltend, in dem auf Körpertemperatur erwärmten Lösungsmittel mit 120 U/min rotierte. Diese Methode wurde hier dergestalt modifiziert, daß anstelle dieses Körbchens ein Magnetrührer das Lösungsmittel in Bewegung setzt mit der gleichen Geschwindigkeit wie das Körbchen; die zu untersuchenden Medikamente wurden einfach in das Lösungsmedium geworfen. Zur mechanischen Irritation der Pharmaka durch den Rührer oder die Behälterwand kam es nicht. Auch war die Bewegung des Magnetrührers nicht so schnell, daß sie den oben aufgeführten Bedingungen genügte.

Wenn die Komponenten einer Zubereitung in einem Lösungsmittel dispers verteilt sind, dann wird die Partikelgröße (SHAW et al., 1973) des wirksamen Bestandteils während des Lösungsvorganges abnehmen, und die Konzentration im Lösungsraum zunehmen. Aus Proben des Lösungsmittels nach 15, 30, 60 und 120 Minuten ließ sich eine graphische Darstellung ermitteln, die dieses Verhalten bestätigte. Die Ergebnisse für die drei untersuchten Substanzen lagen relativ dicht zusammen, ergaben varianzanalytisch keinen signifikanten Unterschied und zeigten radioimmunologisch nachgemessen im Vergleich mit dem T-Test nach STUDENT keinen signifikanten Unterschied.

Die amerikanische FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) fordert für alle oral zu applizierenden Medikamente nach 60 Min eine Lösungsrate von 55%. Alle hier untersuchten Pharmaka lagen zwischen 90% und 100%, und damit eindeutig über diesem Postulat. Somit wäre bewiesen, daß bei diesen Präparaten kein Unterschied in der in vitro Lösungsgeschwindigkeit von Digoxin besteht. Die Ergebnisse von LINDENBAUM et al.; (1973) und

JOHNSON et al., (1973) bewiesen, dass die so ermittelte in vitro Lösungsrate recht gut mit der in vivo Resorptionsrate, und damit mit der biologischen Verfügbarkeit korreliert.

Der direkte Beweis der biologischen Verfügbarkeit in vivo am Ort der Wirkung sind Dauer und Ausmass des therapeutischen Effektes. Leider ist dies quantitativ nur schwer zu erfassen. Die mathematische Ableitung einer pharmakologischen Antwort in einem komplexen Organismus ist ein schwieriger Prozess. Daher haben sich indirekte Nachweise zur Bioavailability eingebürgert: Das Erscheinen des Pharmakons oder seiner Metabolite in den Körperflüssigkeiten und im Gewebe. Diese Beweismethode basiert auf der Annahme, dass ein Medikament seine Wirkung im Körper entfaltet, wenn es darin erscheint, und dass die biologische Aktivität in Beziehung zur aufgenommenen Menge steht (GARRETT 1973).

Entscheidende Voraussetzung für weitere Untersuchungen ist die Kenntnis, welches Verteilungs-Komponenten-Modell dem zu untersuchenden Pharmakon zugrunde gelegt werden muss. Bei einer Substanz wie Digoxin, die erstens kaum metabolisiert, und zweitens überwiegend renal ausgeschieden wird, gelangt ein sogenanntes offenes 2-Kompartimenten-Modell mit einem zentralen - vasikulären-, und einem peripheren - Gewebs-Kompartiment zur Geltung (DENGLER et al., 1973; REUNING et al., 1973).

Bei Kenntnis dieser Tatsache muss bei steady state Untersuchungen eine gewisse Zeit nach Applikation gewartet werden, bis die Verteilungsvorgänge in allen Kompartimenten abgeschlossen sind. Blut und Urinproben wurden in der vorliegenden Untersuchung 9 Stunden nach der Applikation entnommen. Diese Zeit reicht nach BUTLER (1972) aus, denn nach dieser Zeit sind die Verteilungsvorgänge zwischen Plasma, Gewebe und Myocard abgeschlossen.

Bei Kenntnis dieser Tatsache muss bei steady state Untersuchungen eine gewisse Zeit nach Applikation gewartet werden, bis die Verteilungsvorgänge in allen Kompartimenten abgeschlossen sind. Blut und Urinproben wurden in der vorliegenden Untersuchung 9 Stunden nach der Applikation entnommen. Diese Zeit reicht nach BUTLER (1972) aus, denn nach dieser Zeit sind die Verteilungsvorgänge zwischen Plasma, Gewebe und Myocard abgeschlossen.

Nach abgeschlossener Verteilung eines Pharmakons in den Körperflüssigkeiten und im Gewebe wird der Konzentrationsablauf der Substanz im Plasma von der endgültigen Eliminationskonstanten bestimmt (GILFRICH 1975). Es herrscht dann ein Pseudo-Verteilungsgleichgewicht zwischen dem zentralen und dem peripheren Kompartiment. Es besteht also eine konstante Beziehung zwischen der Konzentration des Arzneimittels im Plasma und der sich insgesamt im Organismus befindlichen Arzneimittelmenge. Diese Proportionalitätskonstante wird als fiktives Verteilungsvolumen bezeichnet (GILFRICH 1975). Dies stellt eine wichtige pharmakokinetische Grösse dar, da es die Menge des im Gewebe enthaltenen Pharmakons mit der Konzentration im Plasma in Beziehung setzt. Die Kenntnis von Plasmaspiegel einer Substanz und ihres fiktiven Verteilungsvolumens erlaubt daher eine Schätzung des im Körper befindlichen Gesamtbestandes (GILFRICH 1975).

DENGLER et al. (1973) fand nach intravenöser Injektion von ^3H -Digoxin nach Eintritt des Pseudo-Verteilungsgleichgewichtes ein mittleres fiktives Verteilungsvolumen von 375 Liter, oder, bezogen auf das Körpergewicht, ein mittleres Verteilungsvolumen von 5,27 l/kg. In der vorliegenden Studie wurde für alle untersuchten Substanzen bei allen Probanden ein mittleres Verteilungsvolumen von 459 - 598 Litern gefunden. Varianzanalytisch ergab sich kein Unterschied zwischen den 3 Präparaten. Diese Ergebnisse wurden nach der Methode von GARRETT (1973), die nach der Angabe von WAGNER et al. (1965) modifiziert war, erzielt. Bei Anwendung des vorher gesagten kann man somit auf

eine in etwa gleiche Digoxinmenge im Organismus bei allen drei Präparaten geschlossen werden könnte. Diese Befunde wären ein weiteres Indiz für die Bestimmung der in vivo Bioavailability.

Bei einer Substanz wie Digoxin, die vorwiegend renal ausgeschieden wird, lässt sich noch ein weiterer pharmakokinetischer Parameter berechnen. Interessant wäre es zu erfahren, Welche Plasamenge pro Zeiteinheit in der Niere von Digoxin "befreit" wird. Diesen Ausdruck, die renale Digoxin-clearance, lässt sich aus dem Plasmaspiegel, der Menge des 24h-Urins und der 24h-Digoxin-Urinausscheidung sehr leicht berechnen.

Bei dieser Studie wurde die renale Digoxin-Clearance für alle drei untersuchten Präparate bei allen Probanden berechnet, und es zeigte sich varianzanalytisch bei allem kein signifikanter Unterschied. Sowohl Carbochromen, als auch Theophyllin-Theobromin hatten keinen Einfluss auf die renale Elimination von Digoxin.

Nach DOHERTY (1968) entspricht die renale Digoxin-Clearance der endogenen Kreatinin -Clearance. Die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte lagen jedoch im Mittel höher, was als Hinweis auf eine etwaige tubuläre Sekretion dienen könnte.

Untersuchungen von WHITE (1971) zeigten, daß die Höhe der Plasmaspiegel davon abhängig ist, ob die Tabletteneinnahme nüchtern oder postprandial erfolgte. Diese Befunde wurden bei dieser Studie dergestalt berücksichtigt, daß alle Präparate eine Stunde vor der ersten Mahlzeit appliziert wurden.

Bei fast allen Untersuchungen zur biologischen Verfügbarkeit wurden nach Einmalapplikation die Plasmaspiegel über einen Zeitraum verfolgt, der kleiner ist als ein Drittel der der Eliminationshalbwertszeit. Als pharmakokinetischer Parameter diente dabei

der Serum-Gipfelpunkt und die Fläche unter den Blutspiegelkurven. Der dieser Studie zugrunde liegende Versuch (Cross-over) unter steady state Bedingungen sollte jedoch ein genauerer Parameter einer guten oder schlechten Bioavailability sein. Im mittleren steady state der Erhaltungstherapie genügen die nach der endogenen Verteilung, wie oben aufgeführt, gemessenen Plasmaspiegel, um die im Organismus befindliche Digoxinmenge zu erfassen.

9 Stunden nach Applikation der zu untersuchenden Substanzen wurde bei allen Probanden der Digoxin-Plasmaspiegel gemessen. Wie schon oben erwähnt, ist nach dieser Zeit der Verteilungsvorgang in den Kompartimenten abgeschlossen. Der gemessene Plasmaspiegel dürfte dann wohl in Anbetracht der langsamen Eliminationshalbwertszeit von Digoxin dem mittleren steady state Plasmaspiegel (WAGNER et al., 1963) annähernd entsprechen.

Die Blutspiegel aller drei untersuchten Medikamente differierten während der Erhaltungstherapie kaum von Tag zu Tag, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass sich die Probanden im steady state der Erhaltungstherapie befanden. Im Mittel stimmen sie gut überein mit den Ergebnissen anderer Autoren, die Patienten mit der gleichen Digoxindosis untersuchten (PREIBISZ et al., 1974; KLINK et al., 1974; WAGNER et al., 1973; SANCHEZ et al. 1973).

Nach BUTLER (1972) liegt der therapeutische Normbereich der Digoxin-Plasmaspiegel zwischen 0,5-0,2 ng/ml. Mit einer Dosis von 0,5 mg Digoxin lagen alle Probanden im Bereich mittlerer therapeutischer Norm. Individuelle Unterschiede gab es kaum, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass es sich bei den Probanden um ein Kollektiv junger, gesunder Versuchspersonen handelte.

Die hier gemessenen Plasmaspiegel zeigten von Präparat zu Präparat kaum Unterschiede. Die Höhe der Plasmaspiegel bei den Kombinationspräparaten lagen mit ca. 0,8 ng/ml vielleicht etwas höher als bei Digoxin (LANICOR^R), varianzanalytisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Diese Ergebnisse stimmen gut mit den Befunden von OCHS et al. (1974) überein, der allerdings die Fläche unter den Blutspiegelkurven nach Einmalapplikation der auch hier untersuchten Substanzen als Maß für die biologische Verfügbarkeit benutzt hatte.

Die Flächen unter den Blutspiegelkurven wurden in der vorliegenden Untersuchung nur näherungsweise aus der Höhe der steady state Blutspiegel bestimmt. Eine genaue Berechnung dieses pharmakokinetischen Parameters war in diesem Falle nicht möglich, da hier kein genauer Verlauf der Beziehung Arzneimittelkonzentration im Blut gegenüber der Zeit t ($0 - \infty$) zu beobachten war. Nach Einmalapplikation einer Zubereitung gelingt die Berechnung der Fläche unter der Blutspiegelkurve durch Messung der Plasmaspiegel, der Berechnung der Eliminationskonstanten (k_{el}) sowie der Verteilungsvolumina (V_f). Für ein Pharmakon D in der Zubereitung 1 + 2 kann das Resorptionsverhältnis bei einem Kollektiv von Probanden bestimmt werden bei Kenntnis der Eliminationskonstanten (k_{el1}) und (k_{el2}), der Verteilungsvolumina (V_{f1}) und (V_{f2}) und der Flächen unter den Blutspiegelkurven (A_1) und (A_2):

$$x_1/x_2 = (A_1/A_2) (k_{el1}) \times (V_{f1}) \times (k_{el2}) \times (V_{f2})$$

Die Fläche unter den Blutspiegelkurven errechnet sich nach:

$$A = xD_o/V_f \times k_{el} \quad (\text{Beide Gleichungen nach GARRETT, 1973})$$

wobei xD_o den resorbierten Dosisanteil der Dosis D_o , k_{el} die Eliminationskonstante erster Ordnung und V_f das Verteilungsvolumen darstellt.

Diese Gleichung gilt für den Vergleich der Verfügbarkeit eines Pharmakon bei beliebigem Resorptionsweg und jeder Reaktionsordnung der Resorption.

Die näherungsweise steady state Bestimmung der Fläche unter den Blutspiegelkurven als Maß für die biologische Verfügbarkeit der drei untersuchten Substanzen zeigten varianzanalytisch keinen signifikanten Unterschied.

Unter steady state Bedingungen und bei vorwiegend renaler Elimination entspricht auch die Ausscheidung eines Medikamentes im 24h-Urin recht gut der täglich resorbierten Arzneimittelmenge. Nach der Auffassung von GREENBLATT et al. (1973) stellt auch diese Grösse ein zuverlässiges Maß für die biologische Verfügbarkeit dar. Bei fast allen Untersuchungen zur Bioavailability wurde dieser Parameter nach Einmalapplikation überprüft. Andere Autoren prüften die kumulative Urinausscheidung nach oraler und intravenöser Gabe von Digoxin (HUFFMANN und AZARNOFF, 1972; GREENBLATT et al., 1973). Diese Methode erscheint zwar sinnvoll und zuverlässig, es bedarf aber in Anbetracht der Eliminationshalbwertszeit von Digoxin einer Urinsammelperiode von mindestens 6 Tagen, um approximativ 94% der renalen Elimination des im Körper befindlichen Digoxins zu erfassen (GREENBLATT et al., 1973).

Die Höhe der 24h-Digoxin-Urinausscheidung zeigte bei allen Probanden und allen untersuchten Substanzen kaum Unterschiede. Aufgrund dieser Befunde und der vorher bestimmten pharmakokinetischen Parameter lässt sich so mit Sicherheit eine relative biologische Verfügbarkeit von Digoxin in Digoxin-Tabletten, Digoxin-Carbochromen-Kapseln und Digoxinheobromin-Theophyllin-Dragees unter steady state Bedingungen nachweisen.

Weiterhin war es notwendig, als Maß der absoluten biologischen Verfügbarkeit den Anteil der extrarenalen Elimination zu ermitteln. Nach Injektion einer Tracerdosis ^3H -Digoxin genügte wiederum eine Frist von 6 Tagen, um in 24h-Portionen 75% der injizierten ^3H -Digoxinmenge zu erfassen. Die von Tag zu Tag abfallenden Werte erlaubten mit Hilfe der linearen Regression die Berechnung der Eliminationskonstanten k_{el} (für ^3H -Digoxin) und damit auch der Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$. Diese betrug im Mittel $36,2 \pm 2,1\text{h}$. Damit wurden auch Befunde von DOHERTY et al. (1967) und GILFRICH (1975) bestätigt.

Aus den 24h Sammelurinportionen konnte die kumulative Urinausscheidung nach intravenöser Injektion von ^3H -Digoxin berechnet werden. Diese betrug im Mittel 75% der Dosis. Die Kenntnis der prozentualen renalen Ausscheidung von im Körper befindlichem ^3H Digoxin erlaubt eine Korrektur für die nicht durch die Niere ausgeschiedene Digoxinmenge während der Dauertherapie.

Die auf diese Weise gefundenen Ergebnisse stellen ein optimales Mass für den tatsächlich resorbierten Dosisanteil und damit für die absolute biologische Verfügbarkeit dar. Mit in der Regel 69% der Dosis lagen diese Befunde in vergleichbarer Höhe der von anderen Autoren gemessenen Werte. Varianzanalytisch war kein Unterschied signifikant.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass weder Carbochromen noch Theobromin-Theophyllin einen Einfluss haben auf Resorption, Exkretion und in vitro Lösungsrate von Digoxin in den untersuchten Arzneimitteln.

Es handelte sich nach der Definition von KOCH-WESER (1973) um eine Bioäquivalenz dieser drei Präparate, sodass auch eine therapeutische Äquivalenz anzunehmen ist.

Da Digoxin in der Regel gerne mit cardioaktiv und hämodynamisch wirksamen Substanzen kombiniert wird, war die vorliegende Untersuchung zur biologischen Verfügbarkeit während Dauertherapie mit Sicherheit berechtigt und sogar notwendig, denn Untersuchungen zur biologischen Verfügbarkeit leisten einen wichtigen Beitrag zur Sicherung der Qualität und Gleichwertigkeit verschiedener Zubereitungen desselben Pharmakons. Diese Studien sind auch sicher nicht zuletzt deswegen notwendig, weil die chronische Applikation von Digitalis trotz aller klinischen und elektrokardiographischen Untersuchungsmöglichkeiten immer noch von zahlreichen Intoxikationen begleitet wird (GILFRICH und SCHÖLMERICH 1975). An dieser Tatsache hat sich seit mehr als 200 Jahren nichts geändert, damals schon beschrieb WITHERING (1785) die geringe therapeutische Breite von Digitalisglykosiden.

Einen sicher sehr leicht zu ermittelnden Parameter stellen die radioimmunologisch bestimmten Plasmaspiegel der Herzglykoside dar. Im Handel sind bereits fertige "Kits", welche die Bestimmung der Plasmakonzentration von Digoxin und Derivaten sowie Digitoxin erlauben, Erleichtert wird die Auswertung der Plasmakonzentration der Digitalisglykoside auch dadurch, dass diese Medikamente fast ausschliesslich chronisch appliziert werden, und damit im steady state vorliegen. Einen nicht anderen Zweck haben die Anwendung der Kenntnis von Resorptionsquoten, Vollwirkspiegel und Abklingquoten. Sowohl zur Bestimmung der Bioavailability, als auch als Hilfe bei einer optimalen Digitalisierung stellen die steady state-Plasmaspiegel ein wirksames Mass der therapeutischen Relevanz dar.

Mit Hilfe der klinischen Symptome, dem EKG und der Bestimmung der Digitalis-Plasmaspiegel sollte zumindest in Kliniken mit dazu ausgestatteten Laboratorien eine optimale Dosierung der herzwirksamen Glykoside gelingen. Speziell dazu eingerichtete Laboratorien können darüber hinaus als Zentren zur Messung von Plasmaspiegeln auch Praktikern eine wertvolle Unterstützung sein und die Angst vor der Digitalisintoxikation nehmen, denn aufgrund dieser Furcht werden sicher viele Patienten unterdigitalisiert oder, bei Unkenntnis des pharmakokinetischen Verhaltens von Digitalis bei anderen Krankheiten (z.B. Niereninsuffizienz, Hypothyreose), sehr schnell in toxische Bereiche gebracht.

Weiteren Forschungen bleibt es vorbehalten, die biologische Verfügbarkeit von Digoxinderivaten, wie z.B. β -Methyl-Digoxin in Kombination mit cardioaktiv und hämodynamisch wirksamen Substanzen, ähnlich der hier untersuchten, zu prüfen.

Die steady state Plasmaspiegel stellen zusammen mit der 24h Urinausscheidung einen brauchbaren Parameter zur Beurteilung der relativen biologischen Verfügbarkeit dar.

Die Bestrebungen aller auf diesem Sektor tätigen Autoren laufen nun darauf hinaus, die Kriterien der biologischen Verfügbarkeit zu standardisieren, um eine optimale Qualitätskontrolle aller vergleichbaren Pharmaka, besonders der Kombinationspräparate zu garantieren. DENGLE et al. (1975) berichtet von einer Arbeitstagung, auf welcher die Grenzen und Verdienste der Kombinationspräparate, im englischen Sprachgebrauch Fixed-Ratio-Combination-Drug (FRCD), diskutiert wurden. Als "Pro" für diese Präparate galt das Argument, dass diese Medikamente für Arzt und Patient eine wesentliche Erleichterung in Dosierung und therapeutischem Effekt darstellen. Modifizierte therapeutische Massnahmen können wesentlich vereinfacht werden, und stellen besonders für den Patienten eine wesentliche Erleichterung dar, denn dieser hat die Hauptlast der Therapie zu ertragen. Die oft große Zahl von Tabletten kann auf diese Weise erheblich eingeschränkt werden. Dies stimuliert den Patienten auch psychisch, und verstärkt den schon pharmakologisch erzielten therapeutischen Effekt. Als "Contra" erschien die Begrenzung der Flexibilität und Individualität der Dosierung solcher Pharmaka. Ein nicht geringes Problem bildet dabei die noch zu geringe Zahl von Untersuchungen zur biologischen Verfügbarkeit solcher Medikamente gegenüber der Vielzahl, die auf dem Markt sind.

Sicher im Sinne der Ergebnisse dieses Treffens wurde in dieser Studie mit den derzeit bekannten und anwendbaren pharmakokinetischen Kriterien bewiesen, dass kein Unterschied in der biologischen Verfügbarkeit von Digoxin-Tabletten, Carbochromen-Digoxin Kapseln und Theophyllin-Theobromin-Digoxin Dragees besteht, und dass damit weder Carbochromen, noch Theophyllin-Theobromin, wie schon erwähnt, keinen Einfluss haben auf Resorption und die in vitro - Löslichkeit von Digoxin.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurde sowohl die relative, als auch die absolute biologische Verfügbarkeit von Digoxin aus Digoxin-Tabletten (LANICOR^R), Digoxin-Carbochromen Kapseln (INTENSAIN_LANICOR^R), und Digoxin-Theobromin-Theophyllin-Dragées (THEO-LANICOR^R) während Langzeittherapie untersucht. 6 freiwillige, nierengesunde Probanden erhielten in randomisierter Reihenfolge täglich 0,5 mg dieser Substanzen über einen Zeitraum von 14 Tagen. Am 12., 13. und 14. Tag jeder Sammelperiode wurde mittels der radioimmunologischen Bestimmungsmethode der Digoxinplasmaspiegel und die ausgeschiedene Digoxinmenge im 24h-Urin eines jeden Probanden gemessen. Die Digoxinplasmaspiegel lagen bei der Serie A (LANICOR^R) im Mittel: Angegeben $\bar{x} + s_{\bar{x}}$ 0,781 $\pm$ 0,062 ng/ml, bei der Serie B (INTENSAIN LANICOR^R) 0,623 $\pm$ 0,044 ng/ml, bei der Serie C (THEO-LANICOR^R) 0,685 $\pm$ 0,055 ng/ml. Die ausgeschiedene Digoxinmenge im 24h-Urin betrug bei der Serie A: 48,8%, bei der Serie B: 51,22%, bei der Serie C: 47,96% der Dosis. Die Höhe der Plasmaspiegel und die ausgeschiedene Digoxinmenge im 4h-Urin zeigten statistisch keinen signifikanten Unterschied.

An weiteren pharmakokinetischen Parametern wurde das fiktive Verteilungsvolumen von Digoxin im Körper bestimmt. Dies lag bei der Serie A (angegeben $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$): 6,9 $\pm$ 0,9 L/kg KG, bei der Serie B: 8,6 $\pm$ 0,4 l/kg KG, bei der Serie C: 7,7 $\pm$ 0,8 l/kg KG. Ferner die renale Digoxinclearance ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$): bei Serie A: 132,9 $\pm$ 10,5 ml/min/m², bei der Serie B: 170,7 $\pm$ 11,8 ml/min/m², bei der Serie C: 149,7 $\pm$ 7,6 ml/min/m². Näherungsweise, weil von der Versuchsanordnung nicht exakt möglich, wurde die Fläche unter den Blutspiegelkurven berechnet. Bei der Serie A ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$): 0,63 $\pm$ 0,09 ng x ml⁻¹ x h, Serie B: 0,404 $\pm$ 0,08 ng x ml⁻¹ x h, Serie C: 0,507 $\pm$ 0,03 ng x ml⁻¹ x h.

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen wiesen bei allen drei Substanzen statistisch keinen signifikanten Unterschied auf. Mit Recht kann daraus auf eine gleiche Bioäquivalenz von Digoxin aus den hier verwandten Kombinationspräparaten geschlossen werden.

Zur exakten Bestimmung der absoluten biologischen Verfügbarkeit betrug die kumulative Urinausscheidung der Radioaktivität nach intravenöser Injektion von 25 μCi ^3H -Digoxin in einem Dosisfreien Intervall nach 6 Tagen $69,1 \pm 2,7\%$ der Dosis ($\bar{x} + s_{\bar{x}}$). Bei der Korrektur der ausgeschiedenen Digoxinmenge im 24h Urin mit der kumulativen Urinausscheidung von ^3H Digoxin im Urin konnte der Anteil der extrarenalen Elimination ermittelt, und der tatsächlich resorbierte Dosisanteil berechnet werden. Dieser lag im Mittel bei Serie A: $69 \pm 3\%$ der Dosis ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$), bei Serie B: $73 \pm 4\%$ der Dosis und Serie C: $69 \pm 3\%$ der Dosis.

Auch hier zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied.

Beim Vergleich der drei untersuchten Substanzen in vitro, bestimmt durch deren Lösungsrate, zeigte sich ein ähnliches Verhalten wie in vivo. Nach 60 Minuten in einem Magensaft - ähnlichen Milieu waren bei allen drei Medikamenten mindestens 90% des enthaltenen Digoxins in Lösung gegangen.

Das Ergebnis dieser Studie, der Beweis der Bioavailability von Digoxin in diesen drei Pharmaka während Dauertherapie, ist sicher in der Lage, Dosierungsunsicherheiten bei der Anwendung von Digoxin in diesen Zubereitungen zu vermeiden.

Als in jedem Falle reproduzierbar haben sich die pharmakokinetischen Methoden zur Ermittlung der biologischen Verfügbarkeit erwiesen.

Mit Sicherheit kann aus den Ergebnissen dieser Studie behauptet werden, dass die Bestimmung der relativen Bioavailability ausreicht, um zu einem therapeutisch relevanten Vergleich einer

Substanz in verschiedener Zubereitung, oder Kombination mit anderen Stoffen, zu kommen. Bei der Notwendigkeit solcher Untersuchungen könnte diese Feststellung eine nicht unerhebliche Hilfe sein, da die Ermittlung der absoluten Bioavailability einen zumindest apparativ grösseren Aufwand erfordert, und nicht zuletzt ein finanzielles Problem darstellt.

Übersicht über die bei der Studie untersuchten Probanden

Proband	Alter Jahre	Grösse cm	Gewicht kg	Körperoberfläche m ²
C.R.	25	170	70	1,8
H.H.	25	168	50	1,65
K.H.	24	180	80	2,01
K.P.	23	190	80	2,112
S.G.	25	170	70	1,8
S.O.	25	185	70	1,96

Tab. 2

Bezeichnung, Symbol, Dimension und Ermittlung pharmakokinetischer

Größen zur Berechnung der Bioavallability

Bezeichnung	Symbol	Dimension	Ermittlung
Dosis	D	mg	gegebener Tablettengehalt
Dosierungsintervall		h	
Mittlerer Digoxin-plasmaspiegel	$\bar{C}$	ng/ml	Messung (jeweils 9 h nach Applikation)
Mittlere Digoxinausscheidung	$\bar{A}$	ng	Messung

Tab. 2

Bezeichnung, Symbol, Dimension und Ermittlung pharmakokinetischer

Größen zur Berechnung der Bioavailability

Bezeichnung	Symbol	Dimension	Ermittlung
Eliminationskonstante	k_{el}	Stunden ⁻¹	Berechnung der Regressionsgeraden nach der Methode der kleinsten Quadrate zu den natürlichen Logarithmen der Urineliminationsrate nach ³ H-Digoxininjektion als abhängige Variable der Zeit (t) nach Applikation
Eliminationshalbwertzeit	$t_{1/2}$	h	$t_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$
Kumulative Urinausscheidung von ³ H-Digoxin in der Sammelperiode t	A_t u	dpm	Summe der ³ H-Digoxinmengen aller Sammelaktionen bis zum Zeitpunkt t

Bezeichnung, Symbol, Dimension und Ermittlung pharmakokinetischer

Größen zur Berechnung der Bioavailability

Bezeichnung	Symbol	Dimension	Ermittlung
Fläche unter den Blutspiegelkurven	F	(ng/ml) x h	Dieser Parameter wird nur näherungsweise bestimmt.
Rosorbierter Dosisanteil (Availability fraktion)	X	ng bzw. % der Dosis	A_U , korrigiert für die extrarenale Digoxinelimination mit Hilfe der i.v. applizierten ^3H -Digoxin-Dosis
			$X = \frac{A_U \times 100}{\% \text{ der } ^3\text{H-Digoxin-dosis im Urin}}$
fiktives Verteilungsvolumen	V	l bzw. l/kg	$V = \frac{X}{C}$ nach GARRETT (1973)

Tab. 2

Bezeichnung, Symbol, Dimension und Ermittlung pharmakokinetischer

Größen zur Berechnung der Bioavailability

Bezeichnung	Symbol	Dimension	Ermittlung
renale Digoxin-Clearance	Cl_{ren}	ml/min	$Cl_{ren} = \frac{V_u \times C_u}{C_p}$
V_u = Urinvolumen während einer Sammelperiode (ml)			
C_u = Digoxinkonzentration (ng/ml) im 24h-Urin			
C_p = Digoxinplasmaspiegel			

Tab. 3

Plasmaspiegel aller 6 Probanden der Serie A (Digoxin Tabletten, IANICOR^R)

proband	1. Tag ng / ml	2. Tag ng / ml	3. Tag ng / ml	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ng / ml
C.R.	1,28	0,91	0,62	0,936 $\pm$ 0,191
H.H.	0,52	0,68	1,00	0,733 $\pm$ 0,140
K.H.	0,64	1,18	1,08	0,966 $\pm$ 0,166
K.P.	0,59	0,60	0,71	0,633 $\pm$ 0,040
S.G.	0,74	0,91	0,83	0,826 $\pm$ 0,047
S.O.	0,61	0,60	0,58	0,596 $\pm$ 0,017
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	0,730 $\pm$ 0,114	0,813 $\pm$ 0,098	0,803 $\pm$ 0,082	0,781 $\pm$ 0,062

(n = 6)

Tab. 4

24h-Urin-Digoxinausscheidung aller Probanden der Serie A (Digoxin Tabletten, LANICOR^R)

Proband	1. Tag		2. Tag		3. Tag		$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
	ng	% der Dosis	ng	% d.D.	ng	% d.D.	
C.R.	230000	46,0	200000	40,0	225000	45,0	218333 $\pm$ 9280
H.H.	140000	48,0	235000	47,0	250000	50,0	241667 $\pm$ 4410
K.H.	240000	48,0	260000	52,0	245000	49,0	248333 $\pm$ 6009
K.P.	236000	47,2	264000	52,8	245000	49,0	249000 $\pm$ 8145
S.G.	247000	49,4	236000	47,2	259000	51,8	247333 $\pm$ 6642
S.O.	236000	47,2	250000	50,0	246000	49,2	244000 $\pm$ 4163
$\bar{x}$	239500	47,9	240833	48,1	245333	49,1	241444
$s_{\bar{x}}$	± 2466	± 9511	± 4566	± 4762			

(n = 6)

Tab. 5

Plasmaspiegel aller Probanden der Serie B (Carbochromen - Digoxin, INTENSAIN LANICOR^R)

Proband	1. Tag ng / ml	2. Tag ng / ml	3. Tag ng / ml	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ng / ml
C.R.	0,51	0,60	0,69	0,600 $\pm$ 0,051
H.H.	0,67	0,76	1,30	0,910 $\pm$ 0,195
K.H.	0,57	0,66	0,41	0,546 $\pm$ 0,072
K.P.	0,57	0,63	0,51	0,570 $\pm$ 0,031
S.G.	0,59	0,66	0,41	0,553 $\pm$ 0,075
S.O.	0,55	0,53	0,60	0,560 $\pm$ 0,017
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	0,576 $\pm$ 0,017	0,640 $\pm$ 0,028	0,653 $\pm$ 0,136	0,623 $\pm$ 0,044
(n = 6)				

24h-Urinausscheidung aller Probanden der Serie B (Carbochromen-Digoxin, INTENSAIN LANICOR^R)

Proband	1. Tag		2. Tag		3. Tag		$\bar{x} + s\sqrt{x}$
	ng/24h	% der Dosis	ng/24h	% d.D.	ng/24h	% d.D.	
C.R.	330000	66,0	200000	40,0	227000	45,4	252333+39608
H.H.	300000	60,0	296000	59,2	270000	54,0	288667+ 9405
K.H.	200000	40,0	270000	54,0	258000	51,6	242667+21613
K.P.	270000	54,0	235000	47,0	270000	54,0	258333+11667
S.G.	290000	58,0	286000	57,2	235000	47,0	270333+17705
S.O.	229000	45,8	216000	43,2	228000	45,6	224333+ 4173
$\bar{x}$	269833	53,97	250500	50,1	248000	49,6	256111
$s\sqrt{x}$	+ 15966		+ 16015		+ 8324		+ 9097

(n = 6)

Plasmaspiegel aller 6 Probanden der Serie C (Theobromin-Theophyllin Digoxin, THEO LANICOR^R)

Proband	1. Tag ng/ml	2. Tag ng/ml	3. Tag ng/ml	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ng/ml
C.R.	0,54	0,55	0,60	0,56 $\pm$ 0,02
H.H.	0,54	0,62	0,66	0,61 $\pm$ 0,04
K.H.	0,54	0,64	0,50	0,56 $\pm$ 0,04
K.P.	0,51	0,78	0,59	0,63 $\pm$ 0,08
S.G.	0,59	0,72	1,38	0,90 $\pm$ 0,24
S.O.	0,55	0,85	1,17	0,86 $\pm$ 0,18

 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ 0,54 $\pm$ 0,020,69 $\pm$ 0,040,82 $\pm$ 0,150,68 $\pm$ 0,05

(n = 6)

Tab. 8

24h Digoxin - Urinausscheidung aller 6 Probanden der Serie C (Theobromin-Theophyllin Digoxin, THEO LANICOR)³

Proband	1. Tag ng/24h	% der Dosis	2, Tag ng/24h	% d.D.	3. Tag ng/24h	% d. D.	ng/24h	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	% d.D.
C.R.	221600	44,3	225000	45,0	250000	50,0	232000 $\pm$	9074			64,4	
H.H.	215000	43,0	230000	46,0	235000	47,0	226666 $\pm$	6009			45,3	
K.H.	195000	39,0	320000	64,0	160000	32,0	225000 $\pm$	48564			45,0	
K.P.	280000	56,0	220000	44,0	240000	48,0	246666 $\pm$	17638			49,3	
S.G.	190000	38,0	240000	48,0	290000	58,0	240000 $\pm$	28868			48,0	
S.O.	300000	60,0	250000	50,0	256000	51,2	268666 $\pm$	15762			53,7	
$\bar{x}$	233600	46,72	257500	53,5	238500	47,7	239833				47,96	
$s_{\bar{x}}$	$\pm$	18600	$\pm$	15155	$\pm$	17574	$\pm$	6667				

(n = 6)

Tab. 9

Übersicht über die Höhe der Plasmaspiegel der Serien A, B, C.

Proband	Serie A ng/ml	Serie B ng/ml	Serie C ng/ml	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ng/ml
C.R.	0,936 $\pm$ 0,191	0,600 $\pm$ 0,051	0,563 $\pm$ 0,017	0,618 $\pm$ 0,036
H.H.	0,733 $\pm$ 0,140	0,910 $\pm$ 0,195	0,606 $\pm$ 0,036	0,749 $\pm$ 0,088
K.H.	0,966 $\pm$ 0,166	0,546 $\pm$ 0,072	0,560 $\pm$ 0,040	0,690 $\pm$ 0,137
K.P.	0,633 $\pm$ 0,040	0,570 $\pm$ 0,031	0,626 $\pm$ 0,081	0,609 $\pm$ 0,017
S.G.	0,826 $\pm$ 0,047	0,553 $\pm$ 0,075	0,900 $\pm$ 0,242	0,759 $\pm$ 0,106
S.O.	0,596 $\pm$ 0,017	0,560 $\pm$ 0,017	0,856 $\pm$ 0,178	0,670 $\pm$ 0,092
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (n = 6)	0,781 $\pm$ 0,062	0,623 $\pm$ 0,055	0,685 $\pm$ 0,060	0,682 $\pm$ 0,025

Übersicht über die Höhe der 24h-Digoxin-Urinausscheidung der Serie A, B u. C, dargestellt in der Dimension: ng/24h

Proband	Serie A ng /24h (n=3)	Serie B ng /24h (n=3)	Serie C ng /24h (n=3)	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ng /24 h
C.R.	218333 $\pm$ 9279,9	252333 $\pm$ 39608,9	232000 $\pm$ 9074,1	234222 $\pm$ 10063,8
H.H.	241667 $\pm$ 4409,7	288667 $\pm$ 9404,8	226666 $\pm$ 6009,4	252333 $\pm$ 19027,8
K.H.	248333 $\pm$ 6009,4	242667 $\pm$ 21613,4	225000 $\pm$ 48564,1	238667 $\pm$ 7159,1
K.P.	249000 $\pm$ 8144,8	258333 $\pm$ 11667,1	246667 $\pm$ 17638,9	251333 $\pm$ 3631,4
S.G.	247333 $\pm$ 6641,9	270333 $\pm$ 17704,9	240000 $\pm$ 28868,9	252556 $\pm$ 9309,9
S.O.	244000 $\pm$ 4163,5	224333 $\pm$ 4172,8	268666 $\pm$ 15762,6	245667 $\pm$ 13066,9
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (n = 6)	241444 $\pm$ 4858,9	256111 $\pm$ 9264,6	239833 $\pm$ 6802,7	245796 $\pm$ 3248,7

Die mit $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ bezeichneten Werte wurden aus den Mittelwerten der Serie (A/B/C) gebildet.

Tab. 11

Übersicht über die Höhe der 24 h Digoxin-Urinausscheidung der Serie A, B u. C,
dargestellt in der Dimension: % der Dosis

Proband	Serie A % der Dosis	Serie B % der Dosis	Serie C % der Dosis	$\bar{x} \pm s \bar{x}$ % der Dosis
C.R.	43,6 $\pm$ 2,2	50,4 $\pm$ 8,1	46,4 $\pm$ 2,0	46,8 $\pm$ 2,0
H.H.	48,3 $\pm$ 1,2	57,7 $\pm$ 2,1	45,3 $\pm$ 1,4	50,4 $\pm$ 3,8
K.H.	49,6 $\pm$ 1,7	48,5 $\pm$ 4,4	45,1 $\pm$ 9,8	47,7 $\pm$ 1,3
K.P.	49,8 $\pm$ 1,6	51,6 $\pm$ 2,7	49,3 $\pm$ 3,7	50,3 $\pm$ 1,1
S.G.	49,4 $\pm$ 1,8	54,0 $\pm$ 3,8	48,0 $\pm$ 5,8	50,4 $\pm$ 2,2
S.O.	48,8 $\pm$ 0,8	44,8 $\pm$ 1,4	53,7 $\pm$ 3,3	49,1 $\pm$ 2,5

$\bar{x} \pm s \bar{x}$ 48,2 $\pm$ 1,1 52,8 $\pm$ 2,1 47,9 $\pm$ 1,5 49,1 $\pm$ 0,6

Die mit $\bar{x} \pm s \bar{x}$ bezeichneten Werte wurden aus den Mittelwerten der Serie (A/B/C) gebildet.

(n = 6)

Tabelle 12

Ergebnis der in vitro ermittelten Lösungsrate (Dissolution rate)

Zeit min	Serie A % gelöst	Serie B % gelöst	Serie C % gelöst	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ % gelöst
15	10	5	5	$6,6 \pm 1,7$
30	70	88	80	$79,3 \pm 5,4$
60	90	100	95	$95,0 \pm 2,9$
120	100	100	100	$100,0 \pm 0,0$

Tab. 13

Ausgeschiedene Radioaktivität nach intravenöser ^3H
Digoxininjektion, bestimmt in dpm/24h und dpm/h

Proband 1

C.R.

Sammelperiode	dpm/24h	dpm/h	% der injizierten Dosis
0 - 24h	22140435,0	922518,1	29,6
24 - 48h	11313000,0	471357,0	44,7
48 - 72h	8730734,0	363780,5	56,4
72 - 96h	4278897,0	178287,3	62,1
96 - 120h	3708635,0	154526,4	67,1
120 - 144h	2887126,0	120296,9	70,9
Total	53058824,0	2210766,4	70,9

Proband 2

H.H.

Sammelperiode	dpm/24h	dpm/h	% der injizierten Dosis
0 - 24h	16797824,0	699909,3	23,1
24 - 48h	11093576,0	462307,3	38,3
48 - 72h	6458975,0	259123,9	47,2
72 - 96h	4649931,0	193747,1	53,6
96 - 120h	3267905,0	136162,7	58,1
120 - 144h	2184723,0	91030,1	61,1
Total	44452934,0	1852280,5	61,1

Tab. 13

Ausgeschiedene Radioaktivität nach intravenöser ^3H Digoxin-
injektion in dpm/24h, dpm/h und % der injizierten Dosis

Proband 3

K.H.

Sammelperiode	dpm/24h	dpm/h	% der injizierten Dosis
=====			
o - 24 h	11994560,0	499773,3	16,5
24 - 48 h	11256565,0	469023,5	32,0
48 - 72 h	5938123,0	247421,7	40,2
72 - 96 h	4795217,0	199800,7	46,8
96 - 120 h	2103354,0	87639,7	49,7
120 - 144 h	1761106,0	73379,4	52,2
=====			
Total	37848925,0	1577038,5	52,2

Proband 4

K.P.

Sammelperiode	dpm/24h	dpm/h	% der injizierten Dosis
=====			
o - 24 h	24770761,0	1032115,0	39,5
24 - 48 h	15770398,0	657099,9	46,5
48 - 72 h	5737080,0	239045,0	64,5
72 - 96 h	4858113,0	202421,3	71,3
96 - 120 h	3613281,0	150553,3	76,3
120 - 144 h	949229,0	39551,2	77,6
=====			
Total	55698862,0	2320785,8	77,6

Tab. 13

Ausgeschiedene Radioaktivität nach intravenöser ^3H Digoxin-
injektion, bestimmt in dpm/24h, dpm/h und der injizierten Dosis

Proband 5

S.G.

Sammelperiode	dpm/24h	dpm/h	% der injizierten Dosis
=====			
o - 24 h	27114233,0	1129759,7	35,4
24 - 48 h	12037170,0	501548,7	51,1
48 - 72 h	4542837,0	189284,8	57,0
72 - 96 h	3753399,0	156391,6	61,9
96 - 120 h	2699456,0	112477,3	65,4
120 - 144 h	2551404,0	103308,5	68,7
=====			
Total	52698499,0	2109770,7	68,7

Proband 6

S.O.

Sammalperiode	dpm/24 h	dpm/h	% der injizierten Dosis
=====			
o - 24 h	24888938,0	1037039,0	35,9
24 - 48 h	9369220,0	390384,1	46,7
48 - 72 h	6661831,0	277576,2	55,8
72 - 96 h	4009518,0	167063,2	61,2
96 - 120 h	2099274,0	87469,7	64,1
120 - 144 h	2067089,0	86128,7	66,9
=====			
Total	49095870,0	1795841,2	66,9

Kumulative Urinausscheidung in % der Dosis nach Injektion

von 25 μ CI 3 H Digoxin

Proband	0 - 24h	24 - 48h	48 - 72h	72 - 96h	96 - 120h	120 - 144 h
C.R.	29,6	44,7	56,4	62,1	67,1	70,9
H.H.	23,1	38,3	47,2	53,6	58,1	61,1
K.H.	16,5	32,1	40,3	46,9	49,8	52,3
K.P.	34,5	56,5	64,5	71,3	76,3	77,6
S.G.	35,4	51,1	57,0	61,9	65,4	68,7
S.G.	35,9	46,7	55,8	61,2	64,1	66,9
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$31,3 \pm 2,3$	$47,5 \pm 3,0$	$56,2 \pm 2,7$	$62,0 \pm 2,8$	$66,2 \pm 3,0$	$69,1 \pm 2,7$

Pharmakokinetische Parameter nach intravenöser Applikation von 25 μCi ^3H -Digoxin

Proband	% der ausgeschiedenen Dosis	k_{el} h^{-1}	t 1/2 h
C.R.	70,9	0,0169	40,9
H.H.	61,1	0,0168	41,0
K.H.	52,2	0,0176	39,2
K.P.	77,6	0,0248	27,9
S.G.	68,7	0,0196	35,3
S.O.	66,9	0,0207	33,4
$\bar{x} \pm s_x$	69,1 $\pm$ 2,7	0,0194 $\pm$ 0,001	36,3 $\pm$ 2,1

Absolute biologische Verfügbarkeit (X = resorbierter Dosisanteil, availability fraction) von Digoxin während Dauertherapie mit 0,5 mg Digoxin als Digoxin (A), Carbochromen-Digoxin (B), und Theophyllin-Digoxin (C).

Proband	A	B	C
C.R.	61	71	65
H.H.	78	88	73
K.H.	71	70	64
K.P.	63	65	63
S.G.	71	78	69
S.O.	73	67	80
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	69 ± 3	73 ± 4	69 ± 3

Fiktives Verteilungsvolumen (V) und diesbezogen auf das Körpergewicht der Probanden (V/kg)

Proband	Serie A		Serie B		Serie C		$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	
	V	V/kg	V	V/kg	V	V/kg		
	l	l/kg	l	l/kg	l	l/kg		
C.R.	325,8	4,6	591,6	8,4	577,3	8,3	498,2 $\pm$ 86,3	7,1 $\pm$ 1
H.H.	532,1	10,6	483,5	9,7	602,3	12,1	539,3 $\pm$ 34,5	10,8 $\pm$ 0,7
K.H.	367,4	4,5	641,1	8,1	571,4	7,1	526,6 $\pm$ 82,1	6,6 $\pm$ 1,1
K.P.	528,5	6,6	570,1	7,1	503,3	6,3	533,9 $\pm$ 19,5	6,6 $\pm$ 0,2
S.G.	429,7	6,1	705,2	10,0	383,4	5,5	506,1 $\pm$ 100,4	7,2 $\pm$ 1,4
S.O.	612,4	8,7	598,2	8,5	467,3	6,7	559,3 $\pm$ 46,2	7,9 $\pm$ 0,6
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	459,9 $\pm$ 45,8	6,8 $\pm$ 0,9	598,3 $\pm$ 30,2	8,6 $\pm$ 0,4	517,5 $\pm$ 33,8	7,7 $\pm$ 0,9	525,7 $\pm$ 10,2	7,7 $\pm$ 0,6

Renale Digoxin-Clearance (Cl_{ren}) und diese bezogen auf eine mittlere
 Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ (ml/min/ $1,78 \text{ m}^2$)

Proband	Serie A	Serie B	Serie C	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
C.R.	102,0	175,2	165,3	$147,5 \pm 22,9$
H.H.	141,3	117,8	150,5	$136,5 \pm 9,7$
K.H.	110,0	185,9	158,0	$153,2 \pm 22,2$
K.P.	158,9	184,1	165,6	$169,5 \pm 7,5$
S.G.	121,1	200,4	115,8	$145,8 \pm 27,3$
S.O.	164,2	161,1	143,3	$156,2 \pm 6,5$
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$132,9 \pm 10,5$	$170,7 \pm 11,8$	$149,7 \pm 7,6$	$151,4 \pm 4,5$

Näherungsweise Bestimmung der Fläche unter den Blutspiegelkurven (F)

Proband	Serie A ng/ml x h ⁻¹	Serie B ng/ml x h ⁻¹	Serie C ng/ml x h ⁻¹	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ng/ml x h ⁻¹
C. R.	0,039	0,025	0,023	0,029 ± 0,005
H. H.	0,030	0,038	0,025	0,031 ± 0,004
K. H.	0,040	0,023	0,023	0,029 ± 0,006
K. P.	0,026	0,024	0,026	0,025 ± 0,0006
S. G.	0,034	0,022	0,037	0,031 ± 0,005
S. O.	0,014	0,023	0,036	0,024 ± 0,006

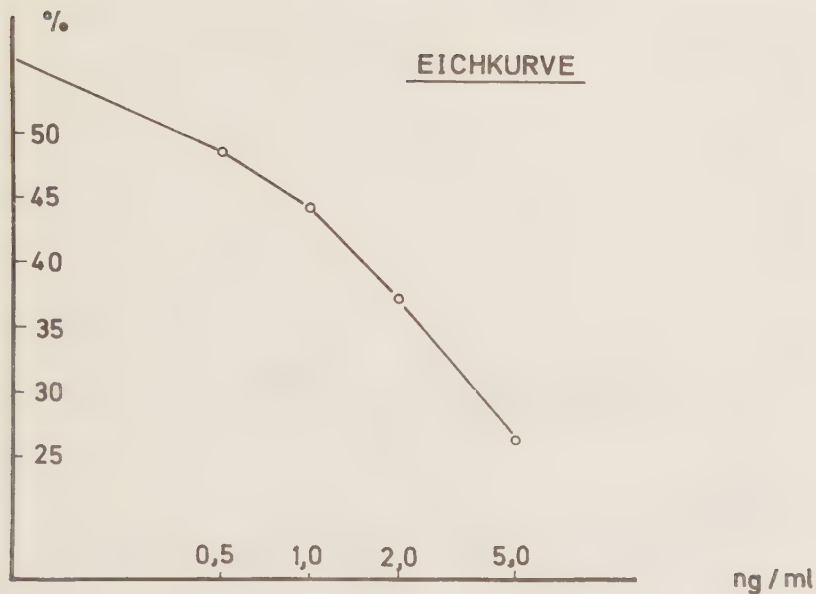


Abb. 1

Beispiel für eine Eichkurve zur Ermittlung der Digoxinkonzentrationen. Aufgetragen auf der Ordinate die Bindung (in %) der ^3H Digoxinmenge an den Antikörper. Auf der Abszisse die jeweilige Digoxinkonzentration, logarithmisch aufgetragen, in ng/ml.

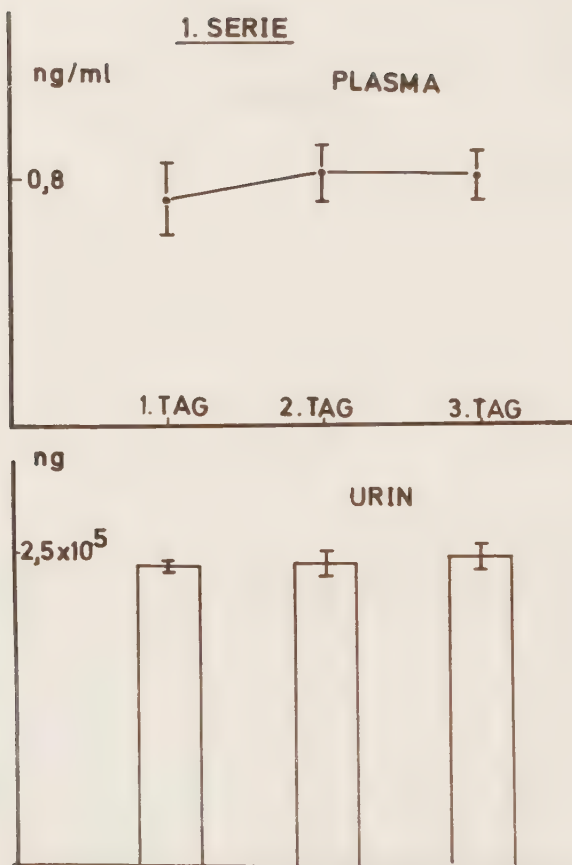


Abb. 2

Graphische Darstellung der Plasmaspiegel bzw. 24h-Urinausscheidung in Abhängigkeit von den Entnahmetagen. Auf der Ordinate stehen die Digoxinmenge in ng/ml bzw. ng; auf der Abszisse die Entnahmetage. Aufgetragen $\bar{x}$, $\pm s_{\bar{x}}$ von 6 Probanden ($n = 6$)

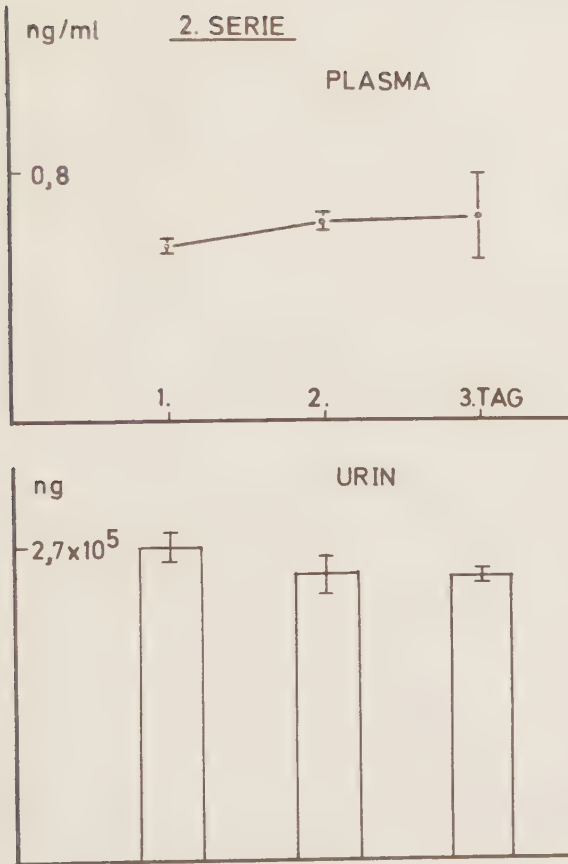


Abb. 3

Graphische Darstellung der Plasmaspiegel bzw. der 24h-Urinausscheidung von Digoxin der Serie B aller Probanden. Die Ordinate stellt die Plasmaspiegel (ng/ml) bzw. 24h-Urinausscheidung (ng/24h) dar; die Abszisse zeigt die Entnahmetage.

Aufgetragen $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, von 6 Probanden (n = 6)

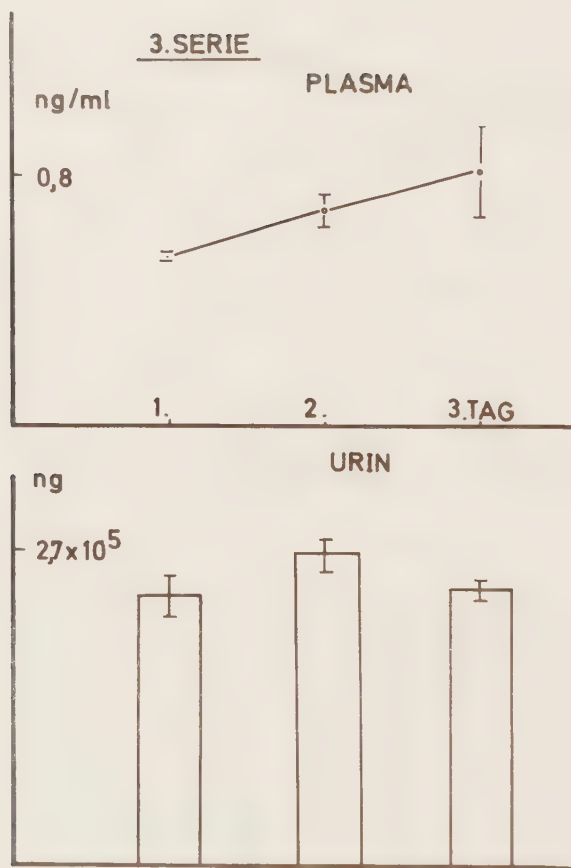


Abb. 4

Plasmaspiegel bzw. 24h-Urinausscheidung von Digoxin aller 6 Probanden der Serie C. Auf der Ordinate die Digoxin-Konzentration (ng/ml) bzw. 24h-Urinausscheidung (ng). Auf der Abszisse die jeweiligen Entnahmetage.

Aufgetragen $\bar{x}$; $\pm s_{\bar{x}}$ von 6 Probanden (n = 6)

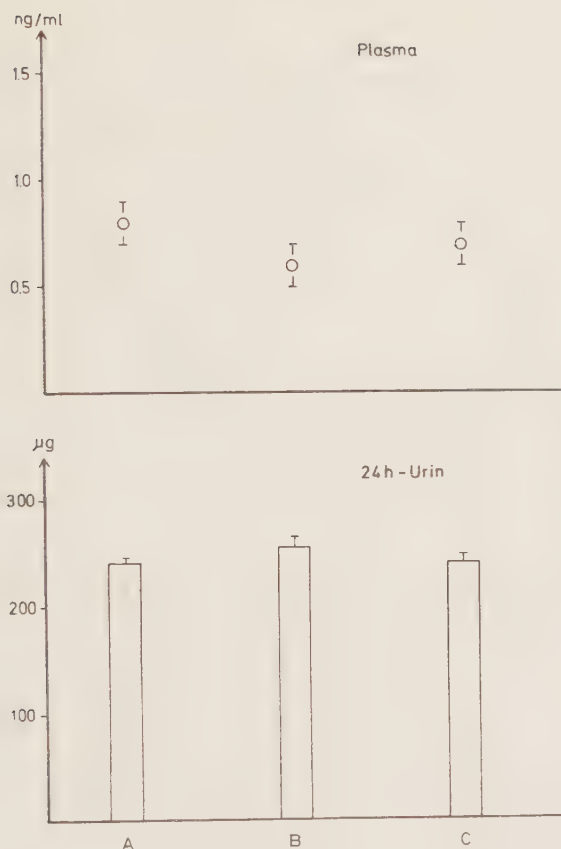


Abb. 5

Übersicht über die Plasmaspiegel bzw. die 24 h-Urinausscheidung von Digoxin aller drei Serien. Auf der Ordinate die Plasmakonzentration in ng/ml; auf der Abszisse die jeweilige Untersuchungsreihe. Aufgetragen $\bar{x}$; $\pm s_{\bar{x}}$, von 6 Probanden (n = 6)

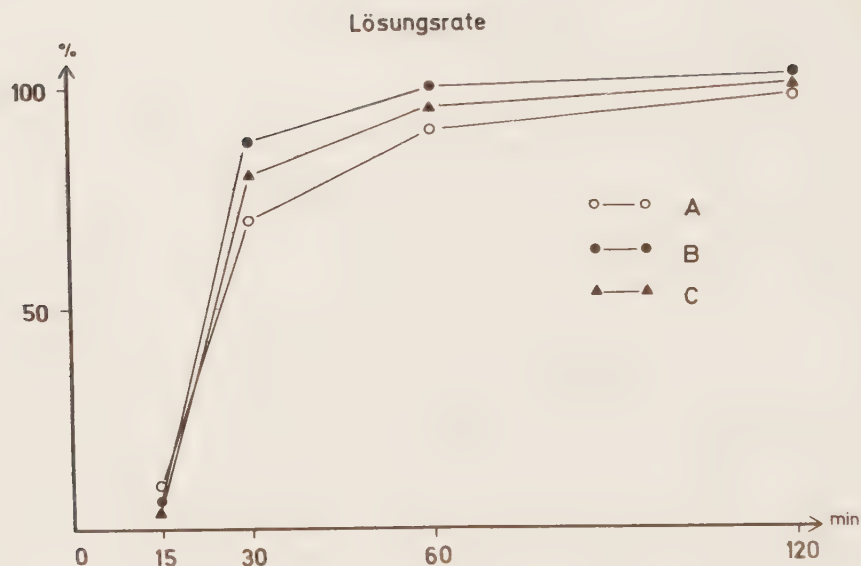


Abb. 6

Graphische Darstellung der in vitro ermittelten Lösungsrate. Auf der Ordinate die gelöste Digoxinmenge in %, auf der Abszisse die Zeit, bei der gemessen wurde. A = Digoxin, LANICOR^R, B = Carbochromen-Digoxin, INTENSAIN LANICOR^R, C = Theobromin - Theophyllin Digoxin, THEO LANICOR^R.

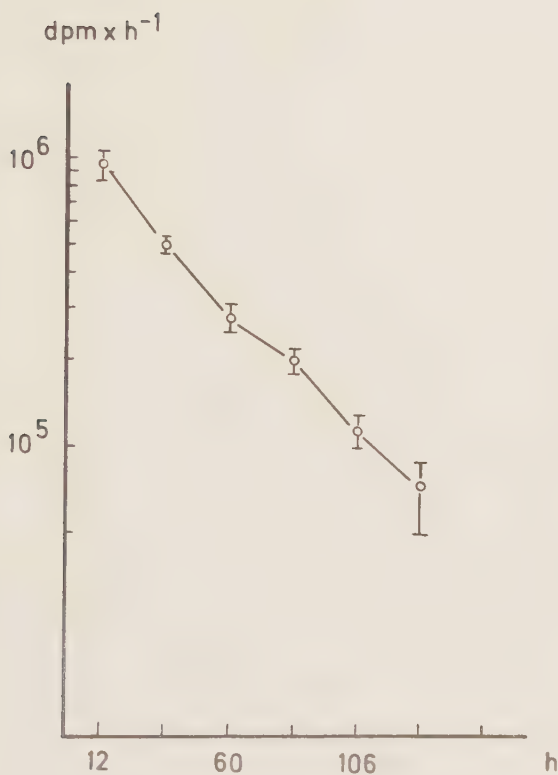


Abb. 7

Ausgeschiedene Radioaktivität nach intravenöser Injektion von ^3H Digoxin. Auf der Ordinate logarithmisch die Radioaktivität in dpm/h; auf der Abszisse die Zeit in Stunden nach Applikation (h). Aufgetragen $\bar{x}$; $\pm s_{\bar{x}}$, von 6 Probanden (n = 6)

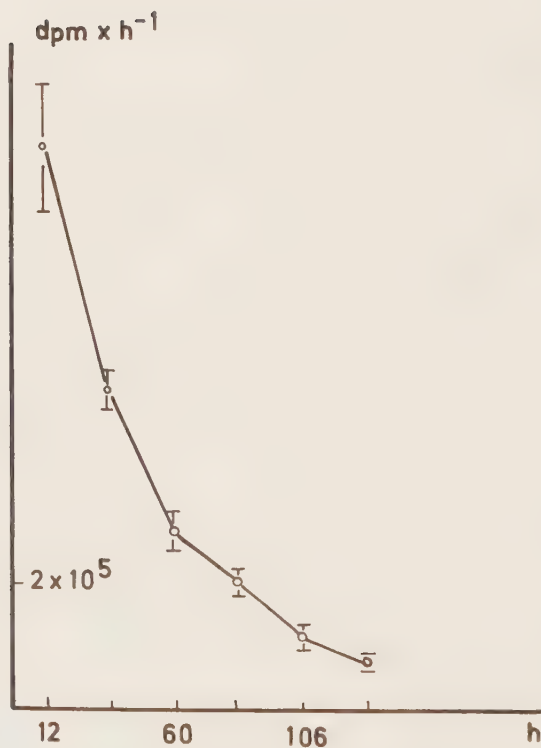


Abb. 8

Ausgeschiedene Radioaktivität nach intravenöser Injektion von ^3H Digoxin. Auf der Ordinate linear die Radioaktivität in dpm/h ; auf der Abszisse die Zeit in Stunden nach Applikation (h). Aufgetragen $\bar{x}$; $\pm s_{\bar{x}}$ von 6 Probanden ($n = 6$)

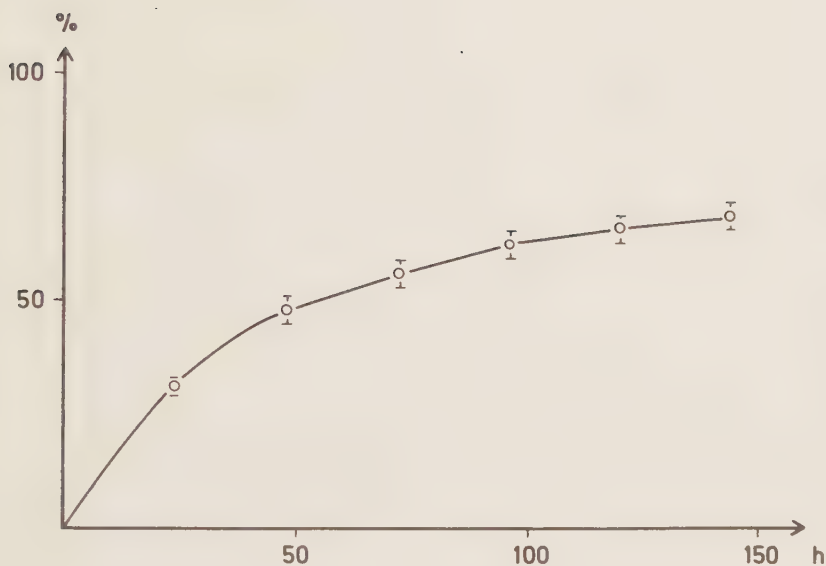


Abb. 9

Kumulative Urinausscheidung in % der Dosis nach i.v. Injektion von 25 μCi ^3H -Digoxin- Auf der Ordinate % der Dosis, auf der Abszisse die Zeit nach Applikation (h), Aufgetreten $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. (n = 6) von 6 Probanden.

F. LITERATUR

1. BERTLER, A., REDFORDS, A., MEDIN, S., NYBERG, L.:
Bioavailability of digoxin.
Lancet 2, 708 (1972)
2. BEVERIDGE, R., KALBERGER, E., NUECH, E., SCHMIDT, R.:
Bioavailability studies with digoxin (DIGOXIN-SANDOZ^R) and
LANOXIN^R.
Europ. J. clin.Pharm. 8, 371 (1975)
3. BINNION, P.F., McDERMOTT, M.:
Bioavailability of digoxin.
Lancet 2, 592 (1972)
4. BINNION, P.F.:
Absorption of different commercial preparation of digoxin in the
normal human subject, and the influence of antacid, anti-diarrhoeal
and ion-exchange agents.
IN: STORSTEIN, O.: Symposion on digitalis, Oslo 1973, s. 216,
Gyldendal Norsk Forlag
5. BRAY, G.A.:
A simple efficient liquid scintillator for counting aqueous
solution in a liquid scintillation counter.
Analyt. Biochem. 1, 279 (1960)
6. BROOKER, G., JELIFFE, R.W.:
Serum cardiac glykoside assay based upon displacement of ³H-
ouabain from Na - K - ATPase.
Circulation 45, 20 (1972)
7. BUTLER, V.P., CHEN, J.P.:
Digoxin - spezific antibodies.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 57, 11 (1967)

8. BUTLER, V.P.:
Assays of digitalis in the blood.
Progr. cardiovasc. Dis. 14, 571 (1972)
9. DENGLER, H.J., BODEM, G., WIRTH, K.:
Pharmakokinetische Untersuchungen mit ^3H -Digoxin und ^3H -Lanatosid beim Menschen.
Arzneim. Forsch. (Drug-Res.) 23, 64 (1973)
10. DENGLER, H.J., LASAGNA, L.:
Report of a workshop on fixed - ratio drug combinations.
Europ. J. clin. Pharm. ,149 (1975)
11. DOHERTY, J.E., PERKINS, W.H., MITCHELL, G.K.:
Tritiated digoxin studies in human subjects.
Arch. intern. Med. 108, 531 (1961)
12. DOHERTY, J.E., PERKINS, W.H.:
Studies with tritiated digoxin in human subjects after intravenous administration.
Am. Heart J. 63, 528 (1962)
13. DOHERTY, J.E., PERKINS, W.H., WILSON, M.C.:
Studies with tritiated digoxin in renal failure.
Amer. J. Med. 37, 536 (1964)
14. DOHERTY, J.E., PERKINS, W.H.:
Studies following intramuscular tritiated digoxin in human subjects.
Amer. J. Cardiol. 15, 170 (1965)
15. DOHERTY, J.E., PERKINS, W.H., FLANIGAN, W.J.:
The distribution and concentration of tritiated digoxin in human subjects.
Arch. intern. Med. 66, 116 (1967)

16. FLORENCE, T.A., SALORE, E.G., STENLAKE, J.B.:
The effect of particle size reduction on digoxin crystal properties.
J. Pharm. Pharmac. 26, 479 (1974)
17. FRASER, E.H., LEARCH, R.H., POSTON, J.W.:
Bioavailability of digoxin
Lancet 2, 541 (1973)
18. GARRETT, E.:
Theoretische Pharmakokinetik.
In: KÜMMERLE, H.P.; GARRETT, E.R., SPITZY, K.H.: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie. München, 1973, 2, S. 29 - 42
19. GARRETT, E.R.:
Grundlagen der biopharmazeutischen Prüfung und Bioverfügbarkeit von Pharmaka.
In: KÜMMERLE, H.P., GARRETT, E.R., SPITZY, K.H.: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, München, 1973, 2, S. 50 - 62
20. GILFRICH, H.J.:
Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Digoxin bei Dauertherapie und nach einmaliger Verabreichung.
Habil. (1975), in Vorbereitung
21. GILFRICH, H.J., SCHÖLMERICH, P.:
Digitalisintoxikation.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 831 (1975)
22. GREENBLATT, D.J., DUHME, D.W., KOCH-WESER, J., SMITH, T.W.:
Comparison of one- and six-days urinary digoxin excretion in single-dose bioavailability studies.
Clin. Pharm. Ther. 16, 813 (1974)
23. GREENBLATT, D.J., DUHME, D.W., KOCH-WESER, J., SMITH, T.W.:
Evaluation of digoxin bioavailability in single-dose studies.
New. Engl. J. Med. 289, 651 (1973)

24. GUTCHO, S., McCARTER, H., RAPUN, R.:
Radioimmunoassay of digoxin: An intercomparsion of results
with three methods.
Clin. Chem. 19/9, 1058 (1973)
25. HARTER, J.G., SKELLY, J.P., STEEN, A.W.:
Digoxin - the regulary viewpoint.
Circulation 49, 395 (1974)
26. HERBERT, V., LAU, K.Sr., GOTTLIEB, C.W., BLEICHER, S.J.:
Coated charcoal immunoassay of insulin.
J. Clin. Endicri. 25, 1375 (1965)
27. HUFFMAN, D.H., AZARNOFF, D.L.:
Absorption of oraly given digoxin preparations.
JAMA 222, 957 (1972)
28. HUFFMAN, D.H., MANION, V.C., AZARNOFF, D.L.:
Absorption of digoxin from different oral preparations
in normal subjects during steaty state.
Clin. Pharm. Ther. 16, 310 (1974)
29. JOHNSON, B.F., GREER, H., McGreirie, J. et al.:
Rate of dissolution of digoxin as a predictor of absorpton.
Lancet 1, 1473 (1973)
30. JOUNELA, A.J., SOTHMAN, A.:
Bioavailability of digoxin.
Lancet 1, 202 (1973)
31. KARJALAINEN, J., OJALA, K., REISSELL, P.:
Non- equivalent digoxin tablets.
Ann. Clin. Res. 6, 132 (1974)
32. KLINK, P.R., POUST, R.I., COLAIZZI, J.R., MacDONALD, R.H.:
Bioavailabaility and dissolution properties of two commercial
digoxin tablets.
J. Pharm. Sci. 71, 1231 (1974)

33. KOCH-WESER, J.:
Bioavailability of drugs.
New Engl. J. Med. 291, 233 (1974)
34. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972, 5, S. 52
35. KWEE, H.G., ULEX, G.A.:
Die Bestimmung der Auflösungs geschwindigkeit mit einer neuen Durchflusszelle.
Pharm. Ind. 36, 576 (1974)
36. LARBIG, D., KOCHSIEK, K., SCHRADER, C.:
Klinische Aspekte der radioimmunologischen Bestimmung der Serum-Digoxin Konzentration.
Dtsch. med. Wschr. 97, 139 (1972)
37. LEVY, G., GIBALDI, M.:
Bioavailability of drugs. Focus on digoxin.
Circulation 49, 391 (1974)
38. LINDENBAUM, J., MELLOW, M.H., BLACKSTONE, M.O., BUTLER, V.P., Jr.:
Variation in biological availability of digoxin from four preparations.
New Eng. J. Med. 285, 1344 (1971)
39. LINDENBAUM, J., MANLITZ, K.M., SAHA, J.R., SHEA, N., BUTLER, V.P. Jr:
Impairment of digoxin absorption by neomycin.
Clin. Res. 20, 410 (1972)
40. LINDENBAUM, J., BUTLER, V.P. Jr., MURPHY, J.E.:
Correlation of digoxin tablet dissolution rate with biological availability.
Lancet 1, 1215 (1973)

41. LINDENBAUM, J.:
Bioavailability of digoxin tablets.
Pharmac. Rev. 25, 229 (1973)
42. LINDENBAUM, J.:
Bioavailability of different lots of digoxin tablets from the same manufacturer.
Clin. Pharm. Ther. 17, 296 (1975)
43. LOWENSTEIN, J.M.:
A method for measuring plasma of digitalis glycosides.
Circulation 31, 228 (1965)
44. MANNINEN, V., MELIN, J., HÄRTEL, G.:
Serum digoxin concentrations during treatment with different preparations.
Lancet 2, 934 (1971)
45. MANNINEN, V., APAJALAHTI, A., MELIN, J., KARASOJA, M.:
Altered adsorption of digoxin in patient given propantheline and metoclopramide.
Lancet 1, 398 (1973)
46. MARCUS, F.I., KAPADIA, G.G., KAPADIA, G.J.:
The metabolism of digoxin in normal subjects.
J. Pharmacol. exp. Ther. 145, 203 (1964)
47. MARCUS, F.I., BURKHALTER, L., CUCCIA, G., PAVLOVICH, J., KAPADIA, G.G.:
Administration of tritiated digoxin with and without a loading dose
A metabolic study.
Circulation 34, 865 (1966)
48. MEDZIHRADSKY, F., NANDHASRI, P.S., KHANNA, U.:
Enzymatic determination of cardiac glycosides.
Biochem. Med. 5, 285 (1971)

49. MOE, G.K., FARAH, A.E.:
Digitalis and allied cardiac glycosides.
In: GOODMAN, L., GILMAN, A.:
The pharmacological basis of therapeutics.
IV. Edition, London 1970, The Macmillan Company, s. 677 - 709
50. OCHS, H., BODEM, G., DENGLER, H.J.:
Die biologische Verfügbarkeit von Digoxin aus Kombinations-
präparaten.
Klin. Wschr. 52, 637 (1974)
51. PREIBISZ, J.J., BUTLER, V.P., Jr., LINDENBAUM, J.:
Digoxin tablet bioavailability: single dose and steady state
assessment.
Ann. Intern. Med. 81, 469 (1974)
52. REUNING, R.H., SAMS, R.A., NOTARI, R.E.:
Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment. I. Pharma-
cologic effect kinetics and apparent volume of distribution of
digoxin.
J. Clin. Pharm. 13, 127 (1973)
53. RIEGELMAN, S., LOO, J.C.K., ROWLAND, M.:
Shortcomings in pharmacokinetic analysis by conceiving the body
to exhibit properties of a single compartment.
J. Pharm. Sci. 57, 117 (1968)
54. SANCHEZ, N., SHEINER, L.B., HALKIN, H., MELON, K.L.:
Pharmacokinetics of digoxin: Interpreting bioavailability
Brit. Med. J. 4, 132 (1973)
55. SHAW, T.R.D., HOWARD, M.R., HAMER, J.:
Variation in the biological availability of digoxin.
Lancet 2, 541 (1972)

56. SHAW, T.R.D., RAYMOND, K., HOWARD, M.R. et al.:
Therapeutic non- equivalence of digoxin tablets in the United Kingdom: correlation with tablet dissolution.
Br. Med. J. 4, 763 (1973c)
57. SHAW, T.R.D., CARLESS, J.E., HOWARD, M.R., RAYMOND, K.:
Particle size and absorption of digoxin.
Lancet 2, 209 (1973)
58. SHAW, T.R.D., HOWARD, M.R., HAMER, J.:
Recent changes in biological availability of digoxin.
Effect of an alteration in LANOXIN^R tablets.
Brit. Heart J. 36, 85 (1974)
59. SKELLY, J.P., KNAPP, G.:
Biologic availability of digoxin tablets.
JAMA 224, 243 (1973)
60. SMITH, T.W., BUTLER, V.P., Jr., HABER, E.:
Determination of therapeutic and toxic digoxin concentrations by radioimmunoassay.
New Engl. J. Med. 281, 1211 (1969)
61. SMITH, T.W., BUTLER, V.P., Jr., HABER, E.:
Characterization of antibodies of high affinity and specific for the digitalis glycoside digoxin.
Biochemistry 9, 331 (1970)
62. STEWART, M.J., SIMPSON, E.:
New formulations of LANOXIN^R: expected plasma levels of digoxin.
Lancet 2, 541 (1972)
63. STOLL, R.G., CHRISTENSEN, M.S., SAKMAR, E., WAGNER, J.G.:
The specificity of the digoxin radioimmunoassay procedure.
Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol. 4, 503 (1972)

64. WAGNER, J.G., NORTHAM, J.I., ALWAY, C.D., CARPENTER, O.S.:
Blood levels of drug at the equilibrium state after multiple
dosing.
Nature 207, 1301 (1965)
65. WAGNER, J.G., CHRISTENSEN, M., SHAKMAR, E., BLAIR, D.,
YARES, J.D., WILLIS, P.W., SEDMAN, A.J., STOLL, R.G.:
Equivalence lack in digoxin plasma levels.
JAMA 224, 199 (1973)
66. WAGNER, J.G.:
Appraisal of digoxin bioavailability and pharmacokinetics in
relation to cardiac therapy.
Am. Heart J. 88, 133 (1974)
67. WARTBURG, A.V., KALBERGER, F., RUSCHMANN, J.: Tritium labeled
cardiac glycosides: digoxin ³H.
Biochem. Pharmacol. 14, 1883 (1965)
68. WATSON, E., KALMAN, S.M.:
Assay of digoxin in plasma gaschromatography.
J. of Chromatographie 56, 209 (1971)
69. WELLS, D., KATZUNG, B., MEYERS, F.H.:
Fluorometrical measurement of digoxin.
J. Pharm. Pharmac. 13, 389 (1961)
70. WHITE, R.J.; CHAMBERLAIN, D.A., HOWARD, M., SMITH, T.W.:
Plasma concentrations of digoxin after oral administration in the
fasting and postprandial state.
Brit. Med. J. 1. 380 (1971)
71. WITHERING, W.:
An account of the foxglove and some of its uses with practical
remarks on dropsy and other diseases,
Birmingham, England, M. Swinney 1785
Abgedruckt in: Med. Classics 2, 295 (1937)

72. WIRTH, K., BODEM, G., DENGLER, H.J.:

Resorption, Ausscheidung und Stoffwechsel von Digoxin und digoxinverwandter Glykoside.

In: Aktuelle Digitalisprobleme. 2. Berliner Arbeitstagung 1970,
51 München - Berlin - Wien: Urban & Schwarzenberg, 1972.

73. YLITALO, P., WILEN, G., LUNDELL, S.:

Discrepancy between solution and bioavailability of digoxin tablets.

Lancet 8, 343 (1975) (8. Febr.)

Mein ganz besonders herzlicher Dank gebührt Herrn
Professor Dr. med. Hans-Joachim G I L F R I C H,
sowohl für die Überlassung des Themas, als auch für
seine unermüdliche Hilfe und manchen Tip bei der Ab-
fassung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 11. August 1948 wurde ich in Cochem/Mosel als 2. Kind des Studienrates Ewald CLASEN und seiner Frau Annemarie geb. Lipphaus, geboren.

Im Jahre 1950 siedelten wir nach Trier um, da dort mein Vater am staatl. Friedrich Wilhelm-Gymnasium eine Anstellung fand. An Ostern 1955 wurde ich eingeschult an der kath. Volksschule St. Paulus in Trier. Diese Schule absolvierte ich bis zur vierten Klasse erfolgreich.

Vier Jahre später, Ostern 1959, wechselte ich, nach erfolgreichem Bestehen der Aufnahmeprüfung, auf das staatl. humanistische Friedrich Wilhelm-Gymnasium in Trier über. Nach 10 jährigem Besuch dieser Schule bestand ich am 19.6.1968 die Reifeprüfung.

Von Oktober 1968 bis März 1970 leistete ich meinen Wehrdienst in Koblenz ab.

Im Sommersemester 1970 immatrikulierte ich mich an der Johannes-Gutenberg- Universität in Mainz zunächst für die Fächer Germanistik und Geschichte, wechselte aber im Wintersemester 1970/71 in die Medizinische Fakultät über.

Nach zwei Semestern bestand ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung am 7.10.1971 mit der Note "GUT".

Drei Semester später bestand ich an der gleichen Hochschule die ärztliche Vorprüfung am 23.3.1963 mit der Gesamtnote "GUT".

Zur Zeit befinde ich mich in den Vorbereitungen für das medizinische Staatsexamen, im Frühjahr 1976, für das ich mich bereits gemeldet habe.



